

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 3 月 21 日 (21.03.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/22585 A1

(51) 国際特許分類: C07D 215/233,
215/44, 215/42, 215/48, 215/36, 401/04, A61K 31/47,
31/4709, A61P 5/28, 5/26, 15/00, 15/08, 15/10, 19/00,
19/10, 21/00, 13/08, 17/00, 7/06, 35/00

社 総合研究所内 Kyoto (JP). 亀井光佐 (KAMEI, Misa)
[JP/JP]; 〒601-1444 京都府京都市伏見区小栗栖牛ヶ
淵町30-2-611 Kyoto (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/07991

(74) 代理人: 社本一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒
100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手
町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 9 月 14 日 (14.09.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-279180 2000 年 9 月 14 日 (14.09.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 科研製薬
株式会社 (KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28番8
号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

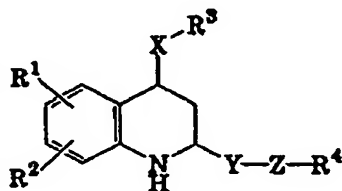
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 宮川基則
(MIYAKAWA, Motonori) [JP/JP]. 天野世治 (AMANO,
Seiji) [JP/JP]. 花田敬吾 (HANADA, Keigo) [JP/JP].
古屋和行 (FURUYA, Kazuyuki) [JP/JP]. 山本紀子
(YAMAMOTO, Noriko) [JP/JP]; 〒607-8042 京都府京
都市山科区四ノ宮南河原町14番地 科研製薬株式会

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: TETRAHYDROQUINOLINE COMPOUNDS

(54) 発明の名称: テトラヒドロキノリン化合物



(I)

(57) Abstract: Tetrahydroquinoline compounds represented by the following general formula (I), which have a specific and potent AR-binding affinity, exhibit an AG agonistic or antagonistic effect and exert therapeutic effects on diseases mediated by AR (in particular, exerting potent effects on skeleton muscular tissues and bone tissues without showing any excessive effect on the prostate as an AR agonist), or pharmacologically acceptable salts thereof and medicinal compositions containing the same as the active ingredient: (I)

[続薬有]

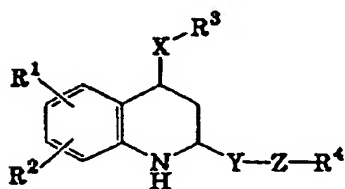
WO 02/22585 A1



(57) 要約:

特異的かつ強力なAR結合親和性を有し、ARアゴニストまたはアンタゴニスト作用を示し、ARを介して発現する疾患に治療効果を有し、特に、ARアゴニストとして前立腺に対して過剰作用せず、また、骨格筋組織、骨組織に対して強い作用を示す、

一般式 (I)



で示されるテトラヒドロキノリン化合物またはその薬理学的に許容される塩、およびそれらを有効成分として含有する医薬組成物。

明 細 書

テトラヒドロキノリン化合物

5 技術分野

本発明は、特異的かつ強力なアンドロゲン受容体結合親和性を有し、アンドロゲン受容体アゴニストまたはアンタゴニスト作用を示すテトラヒドロキノリン化合物またはその薬理学的に許容される塩およびそれらを含有する医薬組成物に関する。

10

背景技術

アンドロゲンは C19 ステロイドの総称であり、男性の正常な性分化と発育、思春期における男性化、睾丸における初期の造精機能の活性化及び男性機能の維持に重要な性ホルモンである。アンドロゲンはその約 90% が精巣ライディッヒ細胞から、残り 10% は副腎から、主にテストステロンとして産生され、血中へ分泌される。テストステロンは標的細胞に取り込まれ、 5α -リダクターゼにより生物学的活性の強いジヒドロテストステロン (DHT) に変換され、テストステロンとともに男性の二次性徴発現 (皮脂腺の増殖、ざ瘡、体毛の発生、声変り、顎鬚の発生) や外性器 (陰茎、睾丸)、副性器 (前立腺、精囊腺) の発育、性的衝動と勃起の発現などに重要な役割を演じている。

一方、これらの主作用以外に、蛋白同化作用 (骨格筋、骨量の増大など)、ゴナドトロピン分泌抑制作用、赤血球産生亢進作用などの生殖器系以外の作用を有し、アンドロゲン標的細胞は外・副性器組織に存在する他、脳、下垂体、筋組織、骨、腎臓など多岐に分布している (N Engl J Med 334, 707-714, 1996)。

これらの役割に加えて、アンドロゲンは抗炎症作用を示すことが報告され、炎症性細胞の増殖抑制や IL-6 等のサイトカイン産生を抑制することにより、関節炎や自己免疫疾患を緩和することが今日明らかにされつつある (Ann Rheum Dis 55, 811-815, 1996)。

全てのアンドロゲン作用は標的細胞の核内に存在する分子量約 10 万のアンド

ロゲン受容体 (Androgen Receptor、以下ARという) を介して発現する。AR は 1988 年に Chang 及び Lubahn らによりその遺伝子がクローニングされ、エストロゲン、プロゲステロン、ミネラルコルチコイド及びグルココルチコイド受容体と構造が類似し、一群の核内ステロイド受容体ファミリーを形成することが明らかにされた (Science 240, 324-326, 327-330, 1988)。脂溶性に富むアンドロゲン 5 は標的細胞膜を受動拡散により通過し、AR のホルモン結合領域に特異的かつ高親和性に結合して二量体を形成し、特定遺伝子の上流に存在するアンドロゲン応答性 DNA 領域 (Androgen Response Element : ARE) に結合する。そして、標的遺伝子の転写が開始され、mRNA の発現が起こり、アンドロゲン作用を 10 司る機能蛋白質が産生されて作用が発現する (Trend in Endocrinology and Metabolism 9, 317-324, 1998)。この機構において、AR に結合し、天然リガンドであるテストステロン等と同様の作用を発現させる化合物はアゴニストと定義づけられ、一方、作用発現を抑制するリガンドはアンタゴニストと呼ばれている。

AR アゴニストとして、テストステロンエステル及びその他の誘導体などのアンドロゲンステロイド製剤が、男子性腺機能低下症、消耗性疾患 (悪性腫瘍、外傷、慢性腎疾患、熱傷)、骨粗鬆症などの治療に現在用いられている。 15

しかし、上記ステロイド製剤は、肝機能障害、胃腸障害などステロイド製剤特有の副作用の他に、男性患者特に高齢者へ投与する場合には前立腺に対して過剰に作用するためにアンドロゲン依存性腫瘍 (前立腺癌など)、前立腺肥大の発症 20 や症状悪化を促す恐れがあり、また、女性患者へ投与する場合には声帯の変化 (男性様の嗄声発現)、体幹部の多毛症、禿頭症、ざ瘡などの男性化作用が大きな問題であった。

従って、性腺機能低下症の治療には、前立腺に対して過剰な作用を示さず、副作用が少ない非ステロイド性ARアゴニストが望まれ、研究開発が進められているが、世界的に認知された化合物は未だ創製されていない。 25

また消耗性疾患、骨粗しょう症を適応疾患とした場合には、前立腺に対して過剰な作用を示さず、骨格筋組織、骨組織に対して強いARアゴニスト作用を示すものが望まれているが、このような化合物は未だ創製されていない。

ARアンタゴニストとしては、これまでゲスターゲン誘導体である酢酸クロル

マジノン、酢酸シプロテロール等のステロイド性抗アンドロゲン剤が治療剤として用いられてきた。しかしながら、これらのステロイド製剤はそのプロゲステロン作用により、視床下部-下垂体のネガティブフィードバック機構を亢進させ、その結果、血中テストステロン値が低下し、性機能や性欲が減退してしまうことが指摘されてきた (Drugs Aging 5, 59-80, 1994)。

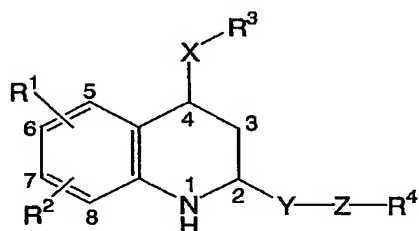
従って、このようなステロイドの持つ副作用を軽減した非ステロイド性合成化合物のARアンタゴニストが望まれている。

本発明は、このようなARを介する疾患の治療および治療研究を鑑みてなされたものであり、本発明の目的は、アンドロゲンステロイド製剤に見られる副作用がなく、特異的かつ強力なAR結合親和性を有し、ARアゴニストまたはアンタゴニスト作用を示す非ステロイド性の新規化合物およびその薬理学的に許容される塩を提供すること、さらにこれらを有効成分とする医薬組成物を提供することにある。

15 発明の開示

本発明者らは、これらの課題を解決するため鋭意研究を行った結果、下記式 (I) のテトラヒドロキノリン化合物 (以下、「本発明化合物」という) がARアゴニストまたはアンタゴニスト作用を有し、ARを介して発現する疾患に優れた治療効果、特に、ARアゴニストとして前立腺に対して過剰作用せず、また、骨格筋組織、骨組織に対して強い作用を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、式 (I)



25

(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して水素原子、炭素数1～9のアルキル基、炭素数1～9のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、 $-NR^5R^6$ (式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立して水素原子、炭素数1～9のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数1～9のアルキル基；炭素数1～9のアルコキシ基；ハロゲン原子；及びニトロ基からなる群から選択される1つ以上で置換されていても良い炭素数7～9のアラルキル基、炭素数1～9のアルキル基；炭素数1～9のアルコキシ基；ハロゲン原子；及びニトロ基からなる群から選択される1つ以上で置換されていても良いアリール基若しくはヘテロアリール基、ホルミル基、炭素数2～5の脂肪族アシル基、炭素数2～5の脂肪族アシロキシ基、芳香族アシル基、炭素数1～4のアルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシオキサリル基または炭素数3～7のアルコキシオキサリル基を表す)、カルボキシ基、炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、アミド基、炭素数2～5のアルキルアミド基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のアルキルスルフィニル基、炭素数1～4のアルキルスルホニル基、シアノ基、スルファモイル基、炭素数1～4のアルキルスルファモイル基、アミノ基、またはフッ素原子で置換された炭素数1～5のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、 X は $-O-$ 、 $-OCO-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-S-$ 、 $-SCO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-NR^7CO-$ 、 $-NR^7SO_2-$ 、 $-NR^7CONH-$ 、 $-NR^7CSNH-$ 、 $-NR^7COO-$ または $-NR^7COCO-$ (式中、 R^7 は水素原子、炭素数1～9のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数1～9のアルキル基；炭素数1～9のアルコキシ基；ハロゲン原子；及びニトロ基からなる群から選択される1つ以上で置換されていても良い炭素数7～9のアラルキル基、炭素数2～5のアルコキシアルキル基または炭素数1～9のアルキル基；炭素数1～9のアルコキシ基；ハロゲン原子；及びニトロ基からなる群から選択される1つ以上で置換されていても良いアリール基若しくはヘテロアリール基を表す)を表し、 R^8 は水素原子、炭素数1～9のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数1～9のアルキル基；炭素数1～9のアルコキシ基；ハロゲン原子；及びニトロ基からなる群から選択される1つ以上で置換されていても良い炭素数7～9のアラルキル基、炭

素数 2～5 のアルコキシアルキル基または R^8 で置換されていても良いアリール基若しくはヘテロアリール基（式中、 R^8 は炭素数 1～9 のアルキル基、炭素数 1～9 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基を表す）を表す、ただし、 X が N R^7 の場合には R^8 と R^7 は結合する窒素原子と一緒にになって 3～6 員環の環状ア
5 ミノ基若しくは 4～10 員環の環状イミド基を形成しても良い、 Y は炭素数 1～9 のアルキル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル基、水酸基、炭素数 1～9 のアルコキシ基または $-NR^9R^{10}$ （式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ独立して前記 R^5 と同じ意味を表す）で置換されていても良い炭素数 1～9 のアルキレン基を表し、 Z は単結合、 $-O-$ 、 $-OCO-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-S-$ 、 $-SCO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}CO-$ 、 $-NR^{11}SO_2-$ 、 $-NR^{11}CONH-$ 、 $-NR^{11}CSNH-$ 、 $-NR^{11}COO-$ または $-NR^{11}COCO-$ （式中、 R^{11} は水素原子、炭素数 1～9 のアルキル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル基、炭素数 1～9 のアルキル基；炭素数 1～9 のアルコキシ基；ハロゲン原子；及びニ
10 トロ基からなる群から選択される 1 つ以上で置換されていても良い炭素数 7～9 のアラルキル基、炭素数 2～5 のアルコキシアルキル基、または R^{12} で置換されていても良いアリール基若しくはヘテロアリール基（式中、 R^{12} は炭素数 1～9 のアルキル基、炭素数 1～9 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、または炭素数 1～9 のアルキル基；炭素数 1～9 のアルコキシ基；ハロゲン原子；及びニ
15 トロ基からなる群から選択される 1 つ以上で置換されていても良いアリール基若しくはヘテロアリール基、 $-NR^{13}R^{14}$ （式中、 R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立して前記 R^5 と同じ意味を表す）、カルボキシル基、炭素数 2～5 のアルコキシカルボニル基、アミド基、炭素数 2～5 のアルキルアミド基、炭素数 1～4 のアルキルチオ基、炭素数 1～4 のアルキルスルフィニル基、炭素数 1～4 のアルキルスルホニル基、シアノ基、スルファモイル基、炭素数 1～4 のアルキルスルファモイ
20 ル基、またはフッ素原子で置換された炭素数 1～5 のアルキル基若しくはアルコキシ基を表す）を表す、 R^4 は水素原子、炭素数 1～9 のアルキル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル基、炭素数 1～9 のアルキル基；炭素数 1～9 のアルコキシ基；ハロゲン原子；及びニトロ基からなる群から選択される 1 つ以上で置換されていても良い炭素数 7～9 のアラルキル基、炭素数 1～9 のアルコキシ基、

- 炭素数 2～5 のアルコキシアルキル基、ハロゲン原子、炭化水素基で置換されたシリル基、または R¹⁵ で置換されていても良いアリール基若しくはヘテロアリール基（式中、R¹⁵ は独立して前記 R¹² と同じ意味を表す）を表す、ただし、Z が単結合以外である場合には、R⁴ は、ハロゲン原子ではない）で示されるテトラ
- 5 ヒドロキノリン化合物またはその薬理的に許容される塩に関する。また、本発明は式（I）で示されるテトラヒドロキノリン化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物およびアンドロゲン受容体調節剤に関する。
- 10 発明を実施するための最良の形態
- 前記式（I）における置換基について説明する。
- 「炭素数 1～9 のアルキル基」の具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、tert-アミル基、3-メチルブチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、3, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、n-ヘプチル基、2-メチルヘキシル基、n-オクチル基、2-プロピルペンチル基および n-ノニル基などの直鎖または分枝鎖状のアルキル基が
- 15 あげられる。
- 「炭素数 1～9 のアルコキシ基」の具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、tert-アミルオキシ基、3-メチルブトキシ基、ネオペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、n-ヘプチルオキシ基、2-メチルヘキシルオキシ基、n-オクチルオキシ基、2-プロピルペンチルオキシ基および n-ノニルオキシ基などの直鎖または分枝鎖状のアルコ
- 20 キシ基があげられる。
- 「ハロゲン原子」の具体例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子などがあげられる。
- 「炭素数 3～7 のシクロアルキル基」の具体例としては、シクロプロピル基、
- 25

シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基およびシクロヘプチル基などがあげられる。

「炭素数7～9のアラルキル基」の具体例としては、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基などがあげられる。

- 5 「置換されても良い炭素数7～9のアラルキル基」の置換された炭素数7～9のアラルキル基の具体例としては、4-フルオロベンジル基などがあげられる。

「アリール基」の具体例としては、フェニル基、1-ナフチル基および2-ナフチル基などがあげられる。

- 10 「置換されても良いアリール基」の置換されたアリール基の具体例としては、4-ニトロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基などがあげられる。

「ヘテロアリール基」の具体例としては、フリル基、ピリジル基などがあげられる。

- 15 「炭素数2～5の脂肪族アシル基」の具体例としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基およびピパロイル基などの直鎖または分枝鎖状の脂肪族アシル基があげられる。

- 20 「炭素数2～5の脂肪族アシロキシ基」の具体例としては、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基およびピパロイルオキシ基などの直鎖または分枝鎖状の脂肪族アシロキシ基があげられる。

「芳香族アシル基」の具体例としてはベンゾイル基、トルオイル基などがあげられる。

- 25 「炭素数1～4のアルキルスルホニル基」の具体例としては、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、n-ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基およびsec-ブチルスルホニル基などの直鎖または分枝鎖状のアルキルスルホニル基があげられる。

「アリールスルホニル基」の具体例としてはベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基などがあげられる。

「炭素数 2～5 のアルコキシカルボニル基」の具体例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、およびsec-ブトキシカルボニル基などの直鎖または分枝鎖状のアルコキシカルボニル基があげられる。

「炭素数 3～7 のアルコキシオキサリル基」の具体例としては、メトキシオキサリル基、エトキシオキサリル基、n-プロポキシオキサリル基、イソプロポキシオキサリル基、n-ブトキシオキサリル基、イソブトキシオキサリル基、tert-ブトキシオキサリル基、sec-ブトキシオキサリル基、n-ペンチルオキサリル基、3-メチルブトキシオキサリル基、ネオペンチルオキサリル基などの直鎖または分枝鎖状のアルコキシオキサリル基があげられる。

「炭素数 2～5 のアルキルアミド基」の具体例としては、メチルアミド基、エチルアミド基、n-プロピルアミド基、イソプロピルアミド基、n-ブチルアミド基、イソブチルアミド基、tert-ブチルアミド基、sec-ブチルアミド基、n-ペンチルアミド基およびtert-アミルアミド基などの直鎖または分枝鎖状のアルキルアミド基があげられる。

「炭素数 1～4 のアルキルチオ基」の具体例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、tert-ブチルチオ基およびsec-ブチルチオ基などの直鎖または分枝鎖状のアルキルチオ基があげられる。

「炭素数 1～4 のアルキルスルフィニル基」の具体例としてはメタンスルフィニル基、エタンスルフィニル基、n-プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、n-ブチルスルフィニル基、イソブチルスルフィニル基、tert-ブチルスルフィニル基およびsec-ブチルスルフィニル基などの直鎖または分枝鎖状のアルキルスルフィニル基があげられる。

「炭素数 1～4 のアルキルスルファモイル基」の具体例としては、メタンスルファモイル基、エタンスルファモイル基、n-プロピルスルファモイル基、イソプロピルスルファモイル基、n-ブチルスルファモイル基、イソブチルスルファモイル基、tert-ブチルスルファモイル基およびsec-ブチルスルファモイル基。

イル基などの直鎖または分枝鎖状のアルキルスルファモイル基があげられる。

「フッ素原子で置換された炭素数 1~5 のアルキル基若しくはアルコキシ基」の具体例としては、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基またはテトラフルオロエトキシ基などがあげられる。

- 5 「炭素数 1~9 のアルキレン基」の具体例としては、メチレン基、エチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。

「置換されても良い炭素数 1~9 のアルキレン基」の置換された炭素数 1~9 のアルキレン基の具体例としては、ジメチルエチレン基、モノメチルエチレン基などがあげられる。

- 10 「炭素数 2~5 のアルコキシアルキル基」の具体例としては、メトキシメチル基、エトキシメチル基、*n*-プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、*n*-ブトキシメチル基、イソブトキシメチル基、*tert*-ブトキシメチル基、*sec*-ブトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、*n*-プロポキシエチル基、イソプロポキシエチル基、メトキシプロピル基、エトキシプロピル基およびメトキシブチル基などの直鎖または分枝鎖状のアルコキシアルキル基が
15 あげられる。

- 「炭化水素基で置換されたシリル基」は、例えば炭素数 1~6 のアルキル基及び/またはアリール基で置換されたシリル基をいい、その具体例としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、ジメチルイソプロピルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジフェニルシリル基およびトリフェニルシリル基などがあげられる。
20

「R³とR⁷は結合する窒素原子と一緒にあって3~6員環の環状アミノ基を形成する」場合の具体例としては、ピロリジン、ピペリジンなどがあげられる。

- 「R³とR⁷は結合する窒素原子と一緒にあって4~10員環の環状イミド基を形成する」場合の具体例としては、スクシンイミド、フタルイミド、1, 2-シクロヘキサンジカルボキシイミドなどがあげられる。
25

式 (I) の化合物において、好ましい態様としては、以下のものがあげられる。

R¹及びR²の好ましい置換位置は、テトラヒドロキノリン環の6位であり、R

¹及びR²は、いずれか一方が水素原子であり、他方がニトロ基またはシアノ基である場合が好ましい。

Xは、好ましくは、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR⁷-、-NR⁷CO-、-NR⁷SO₂-、-NR⁷CONH-または-NR⁷CSNH-（式中
5、R⁷は上記で定義される通りである）であり、より好ましくは、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-または-NR⁷-であり、さらに好ましくは、-O-、-S-または-NR⁷-である。

ここで、R⁷は、好ましくは、水素原子、炭素数1～9のアルキル基、炭素数7～9のアラルキル基、アリール基またはヘテロアリール基であり、より好ましくは、
10、水素原子または炭素数1～3のアルキル基であり、さらに好ましくは、水素原子、メチル基またはエチル基である。

R⁸は、好ましくは、水素原子、炭素数1～9のアルキル基、炭素数7～9のアラルキル基またはR⁸で置換されていても良いアリール基若しくはヘテロアリール基（式中、R⁸は、炭素数1～9のアルキル基、炭素数1～9のアルコキシ基、
15、ハロゲン原子またはニトロ基である）である、ただし、XがNR⁷の場合にはR⁸とR⁷は結合する窒素原子と一緒にあって3～6員環の環状アミノ基若しくは4～10員環の環状イミド基を形成しても良く、より好ましくは、炭素数1～3のアルキル基、炭素数7～9のアラルキル基またはアリール基であり、さらに好ましくは、メチル基またはエチル基である。

20 Yの定義において、置換されてもよい置換基の数は1～3個が好ましく、また、置換基の好ましい例は、メチル基、エチル基があげられる。

Yは、好ましくは、炭素数1～9のアルキル基で置換されていても良い炭素数1～9のアルキレン基であり、より好ましくは、炭素数1～2のアルキル基で置換されていても良い炭素数1～4のアルキレン基であり、さらに好ましくは、ジ
25、メチルエチレン基またはモノメチルエチレン基であり、さらにより好ましくは、-C(CH₃)₂-CH₂-である。

ZR⁴は、好ましくは、Zが-O-、-OCO-、-OSO₂-、-NH-、-NHCO-、-NHCO₂-、-NHCONH-、-NHCSNH-または-NHCOO-であるとき、R⁴が水素原子、炭素数1～9のアルキル基、炭素数7～9

のアラルキル基、炭素数 2～5 のアルコキシアルキル基、炭化水素基で置換されたシリル基または R^{15} で置換されていても良いアリール基若しくはヘテロアリール基（式中、 R^{15} は上記で定義される通りである）であり、より好ましくは、Z が $-O-$ または $-OCO-$ であるとき、 R^4 が水素原子、炭素数 1～4 のアルキル基または R^{15} で置換されていても良いアリール基であり、さらに好ましくは、水酸基である。

ここで、 R^{15} は、好ましくは、炭素数 1～9 のアルキル基、炭素数 1～9 のアルコキシ基、ハロゲン原子またはアセトアミド基であり、より好ましくは、ハロゲン原子またはアセトアミド基である。

10 式 (I) における置換基において、好ましい組み合わせとしては、 R^1 はニトロ基またはシアノ基、 R^2 は水素原子、X は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-NR^7CO-$ 、 $-NR^7SO_2-$ 、 $-NR^7CONH-$ または $-NR^7CSNH-$ （式中、 R^7 は水素原子、炭素数 1～9 のアルキル基、炭素数 7～9 のアラルキル基、アリール基またはヘテロアリール基が好ましい。）、 R^8 は水素原子、炭素数 1～9 のアルキル基、炭素数 7～9 のアラルキル基または R^8 で置換されていても良いアリール基若しくはヘテロアリール基（式中、 R^8 は炭素数 1～9 のアルキル基、炭素数 1～9 のアルコキシ基、ハロゲン原子またはニトロ基である。）であるが、ただし、X が NR^7 の場合には R^8 と R^7 は結合する窒素原子と一緒に
15 になって 3～6 員環の環状アミノ基若しくは 4～10 員環の環状イミド基を形成しても良く、Y は炭素数 1～9 のアルキル基で置換されていても良い炭素数 1～9 のアルキレン基、Z は $-O-$ 、 $-OCO-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC$
20 $OO-$ 、 $-NH$ SO_2- 、 $-NHCONH-$ 、 $-NHCSNH-$ または $-NHC$ $OO-$ 、 R^4 は水素原子、炭素数 1～9 のアルキル基、炭素数 7～9 のアラルキル基、炭素数 2～5 のアルコキシアルキル基、炭化水素基で置換されたシリル基または
25 R^{15} で置換されていても良いアリール基若しくはヘテロアリール基（式中、 R^{15} は炭素数 1～9 のアルキル基、炭素数 1～9 のアルコキシ基、ハロゲン原子またはアセトアミド基が好ましい。）である。

さらに好ましい組み合わせとしては、 R^1 はニトロ基またはシアノ基、 R^2 は水素原子、X は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または $-NR^7-$ （式中、 R^7

は水素原子または炭素数 1～3 のアルキル基が好ましい。)、 R^3 は炭素数 1～3 のアルキル基、炭素数 7～9 のアラルキル基またはアリール基、 Y は炭素数 1～2 のアルキル基で置換されていても良い炭素数 1～4 のアルキレン基、 Z は $-O-$ または $-OCO-$ 、 R^4 は水素原子、炭素数 1～4 のアルキル基または R^{15} で置換
 5 されていても良いアリール基（式中、 R^{15} はハロゲン原子またはアセトアミド基が好ましい。）である。

さらに最も好ましい組み合わせとしては、 R^1 はニトロ基またはシアノ基、 R^2 は水素原子、 X は $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^7-$ （式中、 R^7 は水素原子、メチル基またはエチル基が好ましい。）、 R^3 はメチル基またはエチル基、 Y はジメチル
 10 エチレン基またはモノメチルエチレン基、 Z R^4 は水酸基である。

本発明の特に好ましい化合物は以下のものである。

- 2-（4-エトキシ-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル）-2-メチルプロパン-1-オール（実施例 3）
- 2-（4-エチルスルファニル-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル）-2-メチルプロパン-1-オール（実施例 4）
 15 2-メチル-2-（6-ニトロ-4-フェニルスルファニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル）プロパン-1-オール（実施例 5）
- 酢酸 2-（4-ジメチルアミノ-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル）-2-メチル-プロピルエステル（実施例 9）
- 20 4-フルオロ安息香酸 2-（4-ジメチルアミノ-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル）-2-メチル-プロピルエステル（実施例 11）
- 2-（4-ジメチルアミノ-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル）-2-メチルプロパン-1-オール（実施例 23）
- 25 2-（4-ベンジルアミノ-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル）-2-メチルプロパン-1-オール（実施例 30）
- 2-（4-ジ-n-プロピルアミノ-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル）-2-メチルプロパン-1-オール（実施例 33）

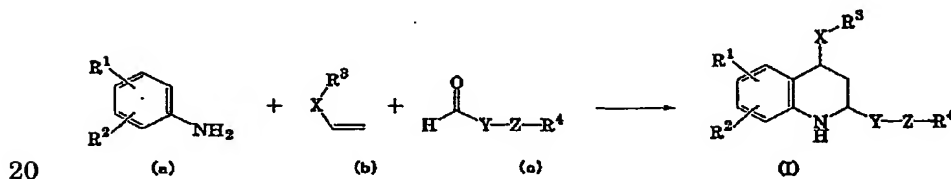
式（I）で表される本発明の化合物において不斉炭素が存在する場合には、そのラセミ体、ジアステレオ異性体および個々の光学活性体のいずれも本発明に包含されるものであり、また幾何異性体が存在する場合には（E）体、（Z）体およびその混合物のいずれも本発明に包含されるものである。

- 5 式（I）で表される本発明の化合物の塩としては、薬理学的に許容されるものであれば特に制限されず、例えば、フッ素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などのハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸鉛、リン酸塩、炭酸塩などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフロオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩などの低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、
10 p-トルエンスルホン酸塩などのアリールスルホン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩などのカルボン酸塩、グリシン塩、アラニン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などのアミノ酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩などがあげられる。

- 本発明化合物の溶媒和物も本発明に包含されるものであり、その具体例として
15 は、アセトン、2-ブタノール、2-プロパノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどとの溶媒和物があげられる。

本発明のテトラヒドロキノリン化合物は、以下に示す方法により製造することができる。

〔製造法1〕



（式中、すべての記号は前記と同じである。ただし、 $-X-R^3$ が NH_2 の場合および $-Y-Z-R^4$ が SH 、 SOR^4 、 SO_2R^4 および NH_2 の場合を除く。）

- 式（I）で示される本発明化合物は、式（a）、（b）および（c）で示される
25 化合物を、酸存在下または非存在下不活性溶媒中反応させることにより製造することができる。

式 (a)、(b) および (c) で示される化合物は市販の試薬としてまたはそれから通常の化学反応により容易に誘導することにより入手できる。

本反応を具体的に説明すると、酸は有機酸、無機酸いずれも好ましく、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、四塩化スズ、
 5 四塩化チタン、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、ジエチルアルミニウムクロリド、エチルアルミニウムジクロリドなどが用いられる。酸は式 (a) で示される化合物に対し触媒量～10当量用いるのが好ましい。反応溶媒としては本反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、水またはこれらの混合溶媒などが好ましい。反応温度は-20～100℃が好ましく、
 10 反応時間は5分～48時間が好ましい。

〔製造法2〕



15

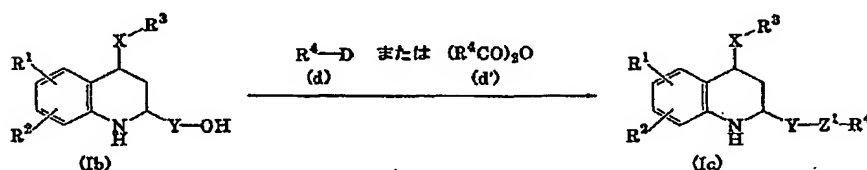
(式中、TBDPSはtert-ブチルジフェニルシリル基を表し、その他の記号は前記と同じである。)

本発明の化合物のうち、式 (I b) で示される化合物は、製造法1に示した方法以外に式 (I a) で示される化合物を酸または塩基存在下での加水分解、または
 20 はフッ化物処理による脱保護により製造することができる。

本反応を具体的に説明すると、酸は有機酸、無機酸いずれも好ましく、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸または硫酸などが用いられる。塩基としては金属水酸化物、炭酸金属塩いずれも好ましく、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなどが用いられる。
 25 フッ化物物としては例えば、フッ化水素水またはテトラブチルアンモニウムフルオリドなどが用いられる。酸、塩基またはフッ化物は、式 (I a) で示される化合

- 物に対して1～50当量用いるのが好ましい。反応溶媒としては本反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、水またはこれらの混合溶媒などが好ましい。反応温度は-40～100℃が好ましく、反応時間は30分～24時間が好ましい。

〔製造法3〕



- 10 (式中、Dはハロゲン原子、クロルスルホニル基またはハロゲン化カルボニル基を表し、Z¹は-O-、-OCO-または-OSO₂-を表し、その他の記号は前記と同じである。ただし、-X-R³がNH₂の場合を除く。)

- 本発明の化合物のうち、式(Ic)で示される化合物は、式(Ib)で示される化合物と式(d)または(d')で示される化合物を、塩基存在下または非存在下無溶媒または不活性溶媒中で反応させることにより製造することができる。

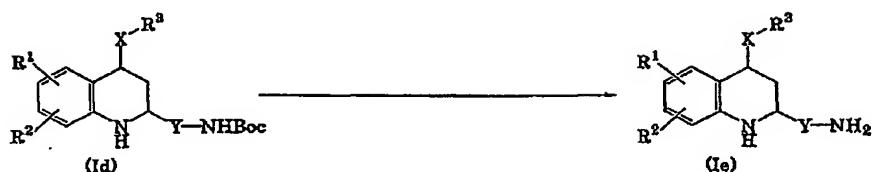
式(d)および(d')で示される化合物は、市販の試薬としてまたはそれから通常の化学反応により容易に誘導することにより入手できる。

「ハロゲン化カルボニル基」の具体例としては、クロロカルボニル基およびプロモカルボニル基などがあげられる。

- 20 本反応を具体的に説明すると、塩基は三級アミンが好ましく、例えばトリエチルアミン、ピリジンなどがあげられる。式(d)または(d')で示される化合物は式(Ib)で示される化合物に対して1～10当量用いるのが好ましい。塩基は式(d)または(d')で示される化合物に対し1当量～大過剰量使用するのが好ましい。反応溶媒としては本反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン、トルエン、ジメチルホルムアミド、テトラヒド

ロフランなどが好ましい。反応温度は0～80℃が好ましく、反応時間は30分～12時間が好ましい。

[製造法4]



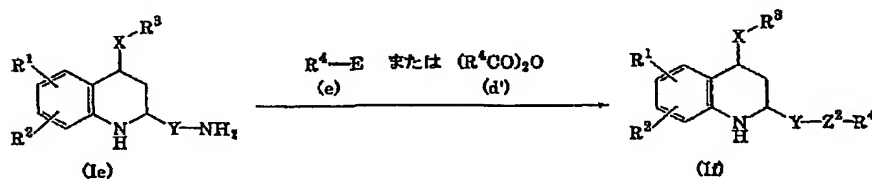
5

(式中、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を表し、その他の記号は前記と同じである。)

本発明の化合物のうち、式(Ie)で示される化合物は、式(Id)で示される化合物を酸で処理して脱保護することにより製造することができる。

- 10 本反応を具体的に説明すると、酸は有機酸、無機酸いずれも好ましく、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸などがあげられる。酸は式(Id)で示される化合物に対し1～50当量用いるのが好ましい。反応溶媒としては本反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、水またはこれらの混合溶媒などが好ましい。反応温度は0～100℃が好ましく、反応時間は30分～24時間が好ましい。
- 15

[製造法5]



20

(式中、Eはクロロスルホニル基、ハロゲン化カルボニル基、イソシアナト基またはチオイソシアナト基を表し、Z²は-NHCO-、-NHCO₂-、-NHCONH-または-NHCSNH-を表し、その他の記号は前記と同じである。た

だし、 $-X-R^3$ が NH_2 の場合を除く。）

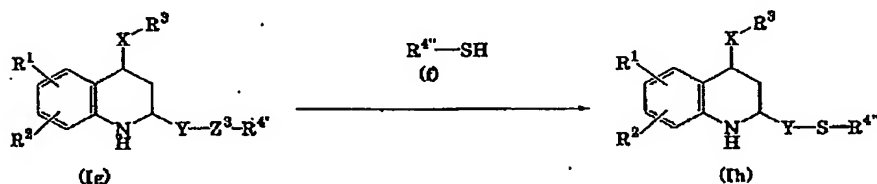
本発明の化合物のうち、式 (I f) で示される化合物は、式 (I e) で示される化合物と式 (e) または (d') で示される化合物を、塩基存在下または非存在下無溶媒または不活性溶媒中で反応させることにより製造することができる。

- 5 式 (e) で示される化合物は、市販の試薬としてまたはそれから通常の化学反応により容易に誘導することにより入手できる。

「ハロゲン化カルボニル基」の具体例としては、クロロカルボニル基およびブromoカルボニル基などがあげられる。

- 本反応を具体的に説明すると、塩基は三級アミンが好ましく、例えばトリエチルアミン、ピリジンなどがあげられる。式 (e) または (d') で示される化合物は式 (I e) で示される化合物に対して1～10当量用いるのが好ましい。塩基は式 (e) または (d') で示される化合物に対し1当量～大過剰量使用するのが好ましい。反応溶媒としては本反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン、トルエン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが好ましい。反応温度は0～80℃が好ましく、反応時間は30分～24時間が好ましい。

[製造法6]



20

(式中、 Z^3 は単結合を表し、 $R^{4'}$ はハロゲン原子を表し、 $R^{4''}$ はハロゲン原子以外の R^4 を表し、その他の記号は前記と同じである。)

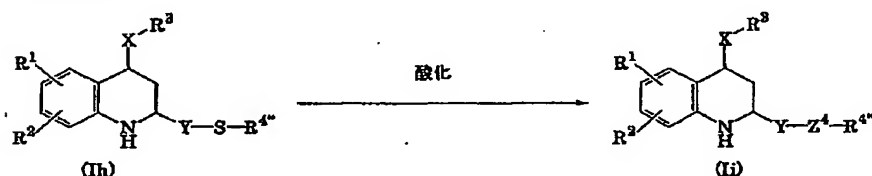
- 本発明の化合物のうち、式 (I h) で示される化合物は、式 (I g) で示される化合物と式 (f) で示される化合物を、塩基存在下または非存在下無溶媒または不活性溶媒中で反応させることにより製造することができる。

式 (f) で示される化合物は、市販の試薬としてまたはそれから通常の化学反

応により容易に誘導することにより入手できる。

本反応を具体的に説明すると、塩基としては例えば、トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウムなどがあげられる。式(f)で示される化合物は式(g)で示される化合物に対して1~10当量用いるのが好ましい。塩基は式(f)で示される化合物に対し1当量~大過剰量使用するのが好ましい。反応溶媒としては本反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、トルエン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが好ましい。反応温度は0~100℃が好ましく、反応時間は5分~24時間が好ましい。

[製造法 7]



(式中、Z⁴は-SO-または-SO₂-を表し、その他の記号は前記と同じである。ただし、Xが-S-または-SO-の場合を除く。)

本発明の化合物のうち、式（I i）で示される化合物は、式（I h）で示される化合物を、酸化剤存在下不活性溶媒中で酸化することにより製造することができる。

本反応を具体的に説明すると、酸化剤としては例えば、過酢酸、メタクロロ過
20 安息香酸などがあげられる。酸化剤は式(1h)で示される化合物に対し1当量
～大過剰量使用するのが好ましい。反応溶媒としては本反応を著しく阻害しない
溶媒であればとくに限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-
ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン、トルエン、ジメチルホ
ルムアミド、テトラヒドロフランなどが好ましい。反応温度は-20～100℃
25 が好ましく、反応時間は5分～24時間が好ましい。

[製造法 8]



(式中、すべての記号は前記と同じである。)

本発明の化合物のうち、式 (I k) で示される化合物は、式 (I j) で示され
 5 る化合物を、酸または塩基存在下、常法に従って加水分解することにより製造
 することができる。

本反応を具体的に説明すると、酸としては有機酸、無機酸いずれも好ましく、
 例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸または硫酸などがあげられる。また、塩基
 としては金属水酸化物、炭酸金属塩いずれも好ましく、例えば水酸化ナトリウム
 10 、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなどが
 あげられる。酸または塩基は、式 (I j) で示される化合物に対し 1 ～ 50 当量
 使用するのが好ましい。反応溶媒としては本反応を著しく阻害しない溶媒であれ
 ばとくに限定されないが、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、
 ジオキサン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンおよびその混合溶媒が好ま
 15 しい。反応温度は 0 ～ 100℃ が好ましく、反応時間は 30 分～ 24 時間が好ま
 しい。

[製造法 9]



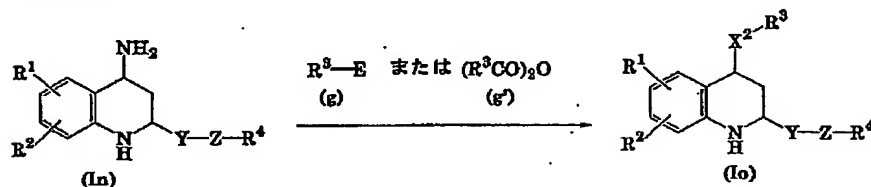
20 (式中、すべての記号は前記と同じである。)

本発明の化合物のうち、式 (I n) で示される化合物は、式 (I m) で示され
 る化合物を酸または塩基存在下での加水分解、または触媒存在下での接触還元

よる脱保護により製造することができる。

本反応を具体的に説明すると、酸としては有機酸、無機酸いずれも好ましく、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸などがあげられる。塩基としては有機塩基、無機塩基いずれも好ましく、例えばメチルピ
5 ドラジン、水酸化ナトリウムがあげられる。酸および塩基は式(I m)で示される化合物に対し1当量～大過剰量用いるのが好ましい。また、接触還元反応に用いる触媒としては、例えば5%パラジウム炭素、10%パラジウム炭素などがあげられる。触媒は式(I m)で示される化合物に対し触媒量～10当量用いるのが好ましく、水素圧は1～5気圧が好ましい。反応溶媒としては本反応を著しく
10 阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、水またはこれらの混合溶媒などが好ましい。反応温度は0～100℃が好ましく、反応時間は30分～48時間が好ましい。

15 [製造法10]



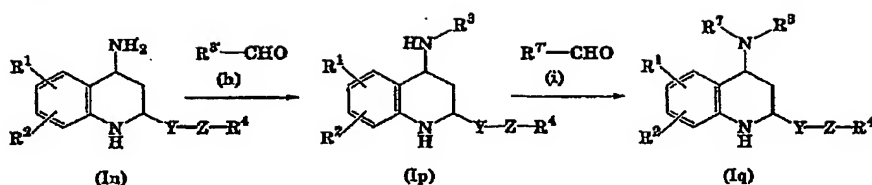
(式中、X²は-NHCO-、-NHCO₂-、-NHCONH-または-NHCSNH-を表し、その他の記号は前記と同じである。ただし-Z-R⁴がNH₂の場合を除く。)

本発明の化合物のうち、式(I o)で示される化合物は、式(I n)で示される化合物と式(g)または(g')で示される化合物を、塩基存在下または非存在下無溶媒または不活性溶媒中で反応させることにより製造することができる。

式(g)および(g')で示される化合物は、市販の試薬としてまたはそれから
25 通常の化学反応により容易に誘導することにより入手できる。

本反応の反応条件は、前記製造法5と同様にして行うことができる。

[製造法 11]



- (式中、 $R^{3'}$ は水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 7～8 のアラルキル基、炭素数 2～4 のアルコキシアルキル基またはアリール基を表し、 R^7 は水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 7～8 のアラルキル基、炭素数 2～4 のアルコキシアルキル基またはアリール基を表し、その他の記号は前記と同じである。ただし $-Z-R^4$ が NH_2 の場合を除く。)

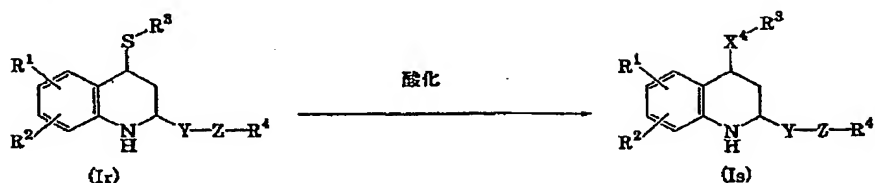
- 本発明の化合物のうち、式 (Ip) および (Iq) で示される化合物は、式 (In) で示される化合物から式 (h) および (i) で示される化合物と、酸存在下または非存在下無溶媒または不活性溶媒中常法に従って還元的アミノ化反応させることにより製造することができる。

式 (h) および (i) で示される化合物は、市販の試薬としてまたはそれから通常の化学反応により容易に誘導することにより入手できる。

- 本反応を具体的に説明すると、酸としては有機酸、無機酸いずれも好ましく、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸または硫酸などがあげられる。また、還元剤としては無機金属試薬、有機金属試薬いずれも好ましく、例えばパラジウム、亜鉛、水素化シアノホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化リチウムアルミニウムなどがあげられる。式 (h) または (i) で示される化合物はそれぞれ式 (In) または (Ip) で示される化合物に対し 1 当量～過剰量使用するのが好ましい。特に、式 (Iq) において、 R^3 と R^7 が等しい化合物は、式 (h) で示される化合物を過剰量使用し一段階で製造することができる。酸または塩基は、式 (In) または (Ip) で示される化合物に対し 1 当量～大過剰量使用するのが好ましい。反応溶媒としては本反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンおよびそ

の混合溶媒が好ましい。反応温度は $-78 \sim 100^{\circ}\text{C}$ が好ましく、反応時間は30分～24時間が好ましい。

〔製造法12〕



5

(式中、 X^4 は $-\text{SO}-$ または $-\text{SO}_2-$ を表し、その他の記号は前記と同じである。ただしZが $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ の場合を除く。)

本発明の化合物のうち、式(I s)で示される化合物は、式(I r)で示される化合物を、酸化剤存在下不活性溶媒中で酸化することにより製造することができる。

10

本反応の反応条件は、前記製造法7と同様にして行うことができる。

前述した製法で製造される本発明化合物は遊離化合物、その塩、その水和物またはエタノール和物などの各種溶媒和物または結晶多形の物質として単離精製される。本発明化合物の薬理学的に許容される塩は常法の造塩反応により製造することができる。単離精製は抽出分別、結晶化、各種分画クロマトグラフィーなどの化学操作を適用して行われる。また光学異性体は適当な原料化合物を選択することにより、またはラセミ化合物の光学分割により立体化学的に純粋な異性体として得ることができる。

15

本発明のテトラヒドロキノリン化合物またはその薬理学的に許容される塩は、優れたAR調節作用を有しており、それらを有効成分として用いて医薬またはAR調節剤とすることができ、種々のAR関連疾患の予防および治療に広く適用することができる。

20

AR関連疾患としては、以下のAまたはBのものがあげられる。

A. アンドロゲンの生理作用により治癒が期待できる疾患：例えば、男性性腺機能低下症、男性性機能障害（インポテンス、造精機能障害による男性不妊症）、性分化異常症（男性半陰陽）、男子思春期遅発症、男性不妊、再生不良性貧血、

25

溶血性貧血、鎌状赤血球性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、骨髓線維症、腎性貧血、消耗性疾患（手術後、悪性腫瘍、外傷、慢性腎疾患、熱傷、AIDS 感染）、骨粗鬆症、末期女性性器癌の疼痛緩和、手術不能の乳癌、乳腺症、子宮内膜症および女性性機能障害などがあげられる。

- 5 また、本発明のテトラヒドロキノリン化合物またはその薬理学的に許容される塩が、骨組織、骨格筋に特に強い作用を示すことから、蛋白同化作用を有することが示唆され、以下のような疾患の予防または治療に用いることができる。

- 骨組織に強い作用を示すことから考えられる適応疾患としては、原発性骨粗鬆症（老人性、閉経後、若年性骨粗鬆症）及び続発性骨粗鬆症（甲状腺機能更新症、
10 クッシング症候群（ステロイド投与によるもの）、末端肥大症、性腺機能低下、骨形成不全症、低ホスファターゼ症、不動性骨粗鬆症または糖尿病に由来する骨粗鬆症）などがあげられる。

- 筋組織に強い作用を示すことから考えられる適応疾患としては、手術後、悪性腫瘍、外傷、慢性腎疾患、熱傷、AIDS 感染等の消耗性疾患などがあげられる
15 。

B. アンドロゲンが増悪因子となる疾患：例えば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、さ瘡、脂漏症、多毛症、禿頭症、男子思春期早発症および多嚢胞性卵巣症候群などがあげられる。

- 上記Aの疾患に対しては、本発明のARアゴニスト作用を有する化合物を用い
20 ることができ、好ましくは、以下に示す実施例 3, 4, 5, 23, 30 の化合物をあげることができる。

上記Bの疾患に対しては、本発明のARアンタゴニスト作用を有する化合物を用いることができ、例えば、以下に示す実施例 33 の化合物は、以下記載の試験例によりARアンタゴニストであることが示唆された。

- 25 本発明の医薬は、これらのAR関連疾患に対して広く適用することができ、また、ここに例示されていない疾患に対しても、ARの機能調節が現在または将来必要とされる場合であれば、本発明の医薬を適用することができる。

本発明の医薬は、経口または非経口により投与することができ、全身投与型であっても局所投与型であってもよい。

また、剤型も特に制限されず、投与経路に応じて適宜選択することができる。
例えば、錠剤、カプセル剤、糖衣錠、顆粒剤、細粒剤、吸入剤、座剤、液剤、シ
ロップ、ドライシロップ、懸濁剤、乳剤、ローション、軟膏、貼付剤、スプレー
剤、ゲル剤、点鼻剤、点眼剤、注射剤などがあげられる。

- 5 これらの製剤は、本発明の化合物を含有する組成物に薬理学的に許容されるキ
ャリヤー、すなわち、有機または無機の固体または液体の賦形剤、補助物質、安
定化剤、浸潤剤、乳化剤、緩衝剤、その他薬理学的に許容される各種添加剤を配
合し、製造することができる。

- 10 本発明の医薬のヒトへの投与量は、治療または予防の目的、患者の性別、体重
、年齢、疾患の種類や程度、剤型、投与経路、投与期間などの種々の条件により
適宜決定する。本発明のテトラヒドロキノリン化合物の1日当たりの投与量とし
て概ね0.01～100mg/kgの範囲である。

- 15 なお、本発明の医薬は、家畜、愛玩動物、飼育下または野生動物などの温血動
物におけるアンドロゲン受容体を介する疾患の治療に使用しても良い。この場合
の剤型および投与量はヒトに対する剤型および投与量を参考にして決定すること
ができる。

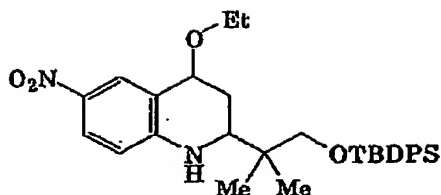
実施例

以下に実施例をあげて本発明の化合物および製造法をさらに詳しく説明するが
、本発明はこれらの記載によって限定的に解釈されるものではない。

- 20 なお、¹H-NMRスペクトルは、テトラメチルシラン(TMS)を内部標準とし、JNM-EX270型スペクトルメーター(270MHz、日本電子(株)
製)で測定し、 δ 値はppmで示した。

- 25 また、以下の構造式および表において、Meはメチル基、Etはエチル基、Prはプロピル基、Buはブチル基、Phはフェニル基、Bnはベンジル基、Ac
はアセチル基を表し、その他は前記と同じである。

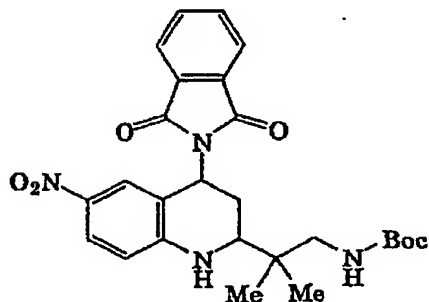
【実施例1】2-[2-(tert-ブチルジフェニルシラノキシ)-1,1-ジ
メチルエチル]-4-エトキシ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキ
ノリンの製造



4-ニトロアニリン200mg、エチルビニルエーテル0.15mlおよびトリフルオロ酢酸0.1mlをアセトニトリル5mlに溶解し、3-(tert-
 5 プチルジフェニルシラノキシ)-2,2-ジメチルプロピオンアルデヒド500mgを0℃で加えた。室温で6時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒 ヘキサン：酢酸エチル＝10：1～8：1）で精製し、標題化合物34mgを得た。物性値を以下に示す。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 値：0.90(3H, s), 1.02(3H, s), 1.14(9H, s), 1.35(3H, t,
 10 J= 7.3Hz), 1.56(1H, q, J= 11.9Hz), 2.25(1H, br d, J = 8.9Hz), 3.47(1H, d, J= 8.9Hz), 3.56(1H, dd, J= 2.9, 11.2Hz), 3.65(1H, d, J= 8.9Hz), 3.68-3.78(1H, m), 3.80-3.86(1H, m), 4.53(1H, dd, J = 4.6, 11.2Hz), 6.18(1H, d, J = 8.9Hz), 6.22(1H, br s), 7.36-7.51(6H, m), 7.64-7.68(4H, m), 7.88(1H, dd, J= 2.6, 8.9Hz), 8.25(1H, br s).

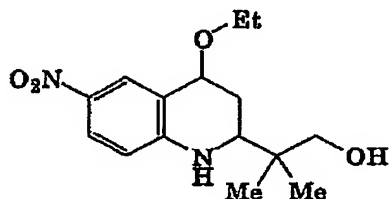
15 [実施例2] {2-[4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル]-2-メチルプロピル}-カルバメイト tert-ブチルエステルの製造



実施例 1 と同様にして、標題化合物を得た。物性値を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値 : 0.92(3H, s), 0.96(3H, s), 1.41(9H, s), 1.95-2.17(1H, m), 2.62(1H, q, $J=12.2\text{Hz}$), 2.75-2.85(1H, m), 3.23(1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.37(1H, dd, $J=11.2\text{Hz}$), 3.45-3.61(1H, m), 4.76(1H, br s), 5.55(1H, dd, $J=5.3, 12.2\text{Hz}$), 6.64(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.96(1H, br s), 7.23(1H, br s), 7.68-7.84(4H, m).

[実施例 3] 2-(4-エトキシ-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オール⁵の製造

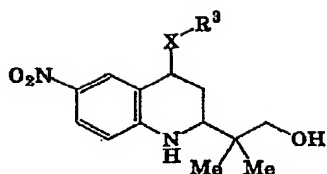


10 実施例 1 の化合物 34 mg をテトラヒドロフラン 1.0 ml に溶解し、テトラブチルアンモニウムフロリドの 1 M テトラヒドロフラン溶液 1.2 ml を 0℃ で加えた。室温で一晩攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒 ヘキサン：酢酸エチル＝3：1～1：1～1：2）で精製し、標題化合物 14 mg を得た。物性値を以下に示す。

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値 : 0.91(3H, s), 1.02(3H, s), 1.36(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.57(1H, q, $J=11.9\text{Hz}$), 2.30(1H, br d, $J=11.9\text{Hz}$), 3.51(1H, dd, $J=3.0, 11.2\text{Hz}$), 3.58(1H, d, $J=10.9\text{Hz}$), 3.65(1H, d, $J=10.9\text{Hz}$), 3.63-3.71(1H, m), 3.77-3.88(1H, m), 4.53(1H, dd, $J=5.3, 11.2\text{Hz}$), 6.26(1H, br s), 6.35(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.89(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.22(1H, br s).

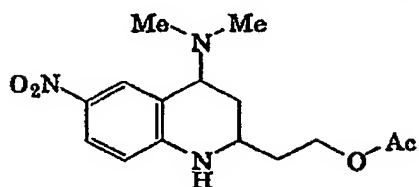
20 実施例 3 と同様にして実施例 4～7 に示す化合物を製造した。得られた化合物の物性値を表 1 に示す。

表 1



実施例 番号	X	R ³	¹ H-NMR δ:
4	-S-	-Et	(CDCl ₃): 0.92(3H, s), 1.03(3H, s), 1.30(3H, t, J=7.3Hz), 1.80(1H, q, J=12.5Hz), 2.31(1H, ddd, J=2.6, 4.6, 12.5Hz), 2.49-2.69(2H, m), 3.48(1H, dd, J=2.6, 11.6Hz), 3.56(1H, d, J=10.8Hz), 3.69(1H, d, J=10.8Hz), 3.94(1H, dd, J=4.6, 12.5Hz), 6.38(1H, d, J=8.9Hz), 7.89(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.52(1H, dd, J=1.3, 2.6Hz).
5	-S-	-Ph	(CDCl ₃): 0.84(3H, s), 0.98(3H, s), 1.80(1H, q, J=12.2Hz), 2.29(1H, br d, J=12.2Hz), 3.44(1H, dd, J=2.6, 12.2Hz), 3.55(1H, d, J=10.9Hz), 3.63(1H, d, J=10.9Hz), 4.33(1H, dd, J=4.6, 12.2Hz), 6.37(1H, d, J=8.9Hz), 7.28-7.35(3H, m), 7.45(2H, dd, J=1.7, 7.9Hz), 7.90(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.59(1H, br s).
6	-NH-		(CDCl ₃): 0.90(3H, s), 1.04(3H, s), 1.84(1H, q, J=11.9Hz), 2.09(1H, br s), 2.33(1H, br d, J=12.4Hz), 3.60(1H, d, J=10.9Hz), 3.66(1H, d, J=8.9Hz), 3.72(1H, d, J=10.9Hz), 4.73(1H, d, J=9.2Hz), 4.79-4.88(1H, m), 6.44(1H, d, J=9.2Hz), 6.51(1H, br s), 6.66(1H, d, J=9.2Hz), 7.91(1H, d, J=9.2Hz), 8.06(1H, s), 8.12(1H, d, J=9.2Hz).
7	-NHCO-	-H	(CDCl ₃): 0.89(3H, s), 1.02(3H, s), 1.56(1H, q, J=11.9Hz), 2.23(1H, br d, J=11.9Hz), 3.56(1H, dd, J=2.6, 11.9Hz), 3.57(1H, d, J=10.9Hz), 3.67(1H, d, J=10.9Hz), 5.34(1H, ddd, J=5.0, 8.9, 11.9Hz), 6.10(1H, d, J=8.9Hz), 6.38(1H, d, J=8.9Hz), 6.51(1H, s), 7.86(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 7.94(1H, br s), 8.43(1H, s).

〔実施例 8〕 酢酸 2-(4-ジメチルアミノ-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-
5-ヘキサヒドロキノリン-2-イル)-エチルエステルの製造



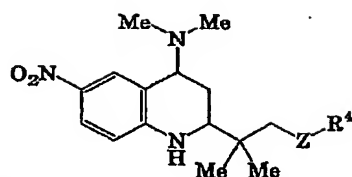
実施例 35 の化合物 58mg をピリジン 1.2ml に溶解し、無水酢酸 0.6ml を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し蒸留水で洗浄した

。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒 ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、標題化合物 51 mg を得た。物性値を以下に示す。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 値：1.55(1H, q, J= 11.9Hz), 1.83-1.99(2H, m), 2.07(1H
5 , br d, J= 11.9Hz), 2.11(3H, s), 2.32(6H, s), 3.54-3.64(1H, m), 3.91(1H, dd
, J= 4.6, 11.9Hz), 4.12-4.21(1H, m), 4.35-4.44(1H, m), 4.82(1H, s), 6.39(1
H, d, J= 8.9Hz), 7.92(1H, dd, J= 2.6, 8.9Hz), 8.40(1H, br s).

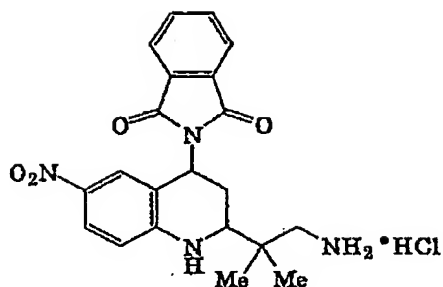
以下、実施例 8 と同様にして実施例 9 ～ 14 に示す化合物を製造した。えられた化合物の物性値を表 2 に示す。

表2



実施例 番号	Z	R ⁴	¹ H-NMR δ:
9	-OCO-	-Me	(CDCl ₃): 1.02(3H, s), 1.05(3H, s), 1.56(1H, q, J= 11.9Hz), 2.06(1H, br d, J= 11.9Hz), 2.12(3H, s), 2.34(6H, s), 3.38(1H, dd, J= 2.3, 11.9Hz), 3.86(1H, d, J= 11.5Hz), 3.91(1H, dd, J= 4.6, 11.9Hz), 4.18(1H, d, J= 11.5Hz), 4.90(1H, s), 6.40(1H, d, J= 8.9Hz), 7.91(1H, dd, J= 3.0, 8.9Hz), 8.38(1H, br s).
10	-OCO-	-Ph	(CDCl ₃): 1.14(3H, s), 1.16(3H, s), 1.63(1H, q, J= 11.9Hz), 2.14-2.17(1H, m), 2.38(6H, s), 3.47(1H, dd, J= 3.0, 11.9Hz), 4.00(1H, br d, J= 11.9Hz), 4.14(1H, d, J= 11.8Hz), 4.42(1H, d, J= 11.6Hz), 4.97(1H, s), 6.40(1H, d, J= 8.9Hz), 7.48(2H, t, J= 7.3Hz), 7.62(1H, t, J= 7.3Hz), 7.90(1H, dd, J= 2.6, 8.9Hz), 8.04(2H, d, 7.3Hz), 8.44(1H, br s).
11	-OCO-		(CDCl ₃): 1.13(3H, s), 1.15(3H, s), 1.60(1H, q, J= 11.9Hz), 2.12(1H, br d, J= 11.9Hz), 2.34(6H, s), 3.45(1H, br d, J= 11.9Hz), 3.92(1H, br d, J= 11.9Hz), 4.13(1H, d, J= 11.6Hz), 4.40(1H, d, J= 11.6Hz), 4.88(1H, s), 6.40(1H, d, J= 8.6Hz), 7.15(2H, t, J= 8.3Hz), 7.91(1H, dd, J= 2.3, 8.8Hz), 8.05(2H, dd, J= 8.3Hz), 8.39(1H, br s).
12	-OCO-		(CDCl ₃): 1.13(6H, s), 1.58-1.63(1H, m), 2.10-2.20(1H, m), 2.43(6H, s), 3.49(1H, dd, J= 3.3, 9.6Hz), 4.00-4.10(1H, m), 4.17(1H, d, J= 11.5Hz), 4.43(1H, d, J= 11.5Hz), 5.06(1H, s), 6.41(1H, d, J= 9.2Hz), 7.02(2H, t, J= 11.5Hz), 7.50(1H, tt, J= 6.3, 8.3Hz), 7.91(1H, dd, J= 2.6, 9.2Hz), 8.51(1H, br s).
13	-OSO ₂ -	-nPr	(CDCl ₃): 1.09(6H, s), 1.10(3H, t, J= 7.3Hz), 1.54(1H, q, J= 11.9Hz), 1.87-1.96(2H, m), 2.07(1H, br d, J= 11.9Hz), 2.38(6H, s), 3.12(2H, t, J= 7.6Hz), 3.14(1H, br d, J= 11.9Hz), 3.46(1H, dd, J= 2.6, 11.9Hz), 4.06(1H, d, J= 10.2Hz), 4.14(1H, d, J= 10.2Hz), 4.77(1H, s), 6.46(1H, d, J= 8.9Hz), 7.96(1H, dd, J= 2.6, 8.9Hz), 8.40(1H, br s).
14	-O-	-CH ₂ OMe	(CDCl ₃): 0.96(3H, s), 1.03(3H, s), 1.49(1H, q, J= 11.9Hz), 2.01-2.05(1H, m), 3.35(6H, s), 3.39(3H, s), 3.41(1H, d, J= 9.6Hz), 3.45(1H, dd, J= 3.0, 11.9Hz), 3.52(1H, d, J= 9.6Hz), 3.92(1H, dd, J= 3.0, 11.9Hz), 4.64(1H, d, J= 6.6Hz), 4.69(1H, d, J= 6.8Hz), 5.88(1H, s), 6.34(1H, d, J= 8.9Hz), 7.89(1H, dd, J= 2.6, 8.9Hz), 8.38(1H, br s).

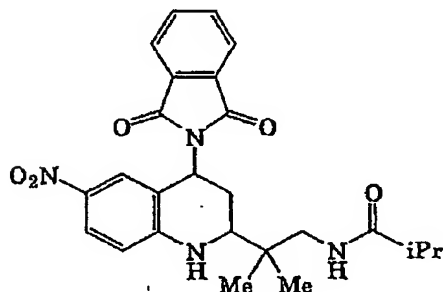
[実施例15] 2-[2-(2-アミノ-1,1-ジメチルエチル)-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-イソインドール-1,3-ジオンの製造



- 実施例 2 の化合物 200 mg をテトラヒドロフラン 2 ml に溶解し、2 N 塩酸 2 ml を加えて室温で一晩攪拌した後、減圧ろ過して得られた固体を真空中乾燥し、標題化合物 119 mg を得た。物性値を以下に示す。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 値 : 1.05(3H, s), 1.07(3H, s), 2.12(1H, br s), 2.30(1H, q, J= 11.9Hz), 2.84-2.90(1H, m), 2.99-3.05(1H, m), 3.64(1H, d J= 9.2Hz), 5.49(1H, dd, J= 5.0, 11.9Hz), 7.70(1H, d, J= 9.2Hz), 7.14(1H, s), 7.58(1H, s), 7.83-7.93(4H, m), 7.98-8.06(3H, m).

- 10 [実施例 16] N- {2-[4-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル]-2-メチルプロピル}-イソブチルアミドの製造



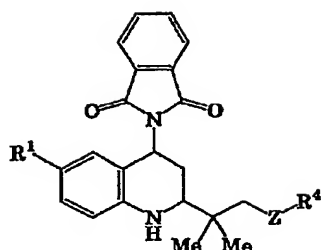
- 15 実施例 15 の化合物 100 mg をジメチルホルムアミド 8 ml に溶解し、イソブチリルクロリド 0.2 ml とトリエチルアミン 0.2 ml を加えて室温で一晩攪拌した後、蒸留水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ

フイー（溶出溶媒 ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）で精製し、標題化合物 13 mg を得た。物性値を以下に示す。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 値：0.84(3H, s), 0.90(3H, s), 1.65(1H, q, J= 13.2Hz),
2.04-2.08(1H, m), 2.16(3H, s), 2.17(3H, s), 2.32(3H, s), 3.08(1H, d, J= 13.
5 5Hz), 4.01(1H, d, J=13.2Hz), 5.10-5.20(1H, m), 6.72(1H, d, J= 10.6Hz), 6.
88(1H, d, J= 7.6Hz), 6.92(1H, d, J= 7.6Hz), 7.16(1H, t, J= 7.6Hz), 7.21(1
H, s), 7.77(1H, d, J= 10.6Hz), 7.89(1H, br s).

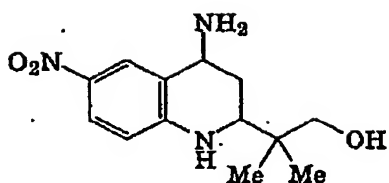
以下、実施例 16 と同様にして実施例 17 ～ 21 に示す化合物を製造した。え
られた化合物の物性値を表 3 に示す。

表3



実施例 番号	R ¹	Z	R ⁴	¹ H-NMR δ:
17	-NO ₂	-NHCO-		(CDCl ₃): 1.03(3H, s), 1.08(3H, s), 2.00(1H, br s), 2.66(1H, q, J= 12.6Hz), 2.99(1H, dd, J= 5.0, 14.5Hz), 3.41(1H, br d, J= 9.2Hz), 4.01(1H, dd, J= 8.6, 14.5Hz), 6.65(1H, dd, J= 5.0, 12.6Hz), 6.14(1H, br s), 6.47-6.53(1H, m), 6.71(1H, d, J= 9.2Hz), 7.40-7.46(2H, m), 7.62(1H, s), 7.87(1H, d, J= 8.6Hz), 7.73-7.81(3H, m), 7.94(1H, dd, J= 2.3, 8.0Hz), 8.02(1H, d, J= 8.6Hz).
18	-NO ₂	-NHSO ₂ -	-Me	(CDCl ₃): 1.01(3H, s), 1.04(3H, s), 2.00-2.10(1H, m), 2.60(1H, q, J= 11.9Hz), 2.99(3H, m), 2.96-3.03(1H, m), 3.22(1H, dd, J= 7.9, 13.5Hz), 3.61(1H, dd, J= 2.3, 11.8Hz), 5.12(1H, t, J= 6.9Hz), 5.34(1H, br s), 5.59(1H, dd, J= 4.6, 11.9Hz), 6.80(1H, d, J= 9.2Hz), 7.64(1H, br s), 7.70-7.83(3H, m), 7.89(1H, dd, J= 2.6, 9.2Hz), 7.85-7.95(1H, m).
19	-NO ₂	-NHSO ₂ -		(CDCl ₃): 0.91(3H, s), 0.98(3H, s), 2.08-2.09(1H, m), 2.25(1H, q, J= 11.9Hz), 2.75(1H, dd, J= 7.3, 13.3Hz), 2.92(1H, dd, J= 7.3, 13.3Hz), 3.53(1H, d, J= 9.6Hz), 5.46(1H, dd, J= 5.0, 11.9Hz), 6.90(1H, d, J= 9.2Hz), 6.92(1H, s), 7.58(1H, d, J= 1.3Hz), 7.67(1H, dd, J= 2.0, 6.6Hz), 7.69(1H, s), 7.78-7.97(7H, m), 8.01-8.05(1H, m).
20	-NO ₂	-NHSO ₂ -		(CDCl ₃): 0.93(3H, s), 0.95(3H, s), 1.95-2.05(1H, m), 2.54(1H, q, J= 11.7Hz), 2.70-2.80(1H, m), 2.89(3H, s), 2.97(3H, s), 2.90-3.10(2H, br s), 3.59(1H, d, J= 10.2Hz), 5.54-5.86(1H, m), 5.86(1H, br s), 6.60(1H, d, J= 8.9Hz), 7.62-7.66(2H, m), 7.74-8.02(9H, m), 8.43(1H, s).
21	-CN	-NHCONH-		(CDCl ₃): 0.91(3H, s), 0.82(3H, s), 1.93-1.98(1H, m), 2.24-2.30(1H, m), 2.30(3H, s), 2.62(1H, q, J= 12.2Hz), 2.77(1H, d, J= 14.5Hz), 3.37(1H, dd, J= 2.0, 11.6Hz), 3.70(1H, br d, J= 9.9Hz), 5.25(1H, br s), 6.62(1H, d, J= 8.6Hz), 6.75(1H, br s), 6.91-6.93(2H, m), 7.08-7.12(2H, m), 7.19(2H, t, J= 7.6Hz), 7.77-7.81(3H, m), 7.91(1H, br s).

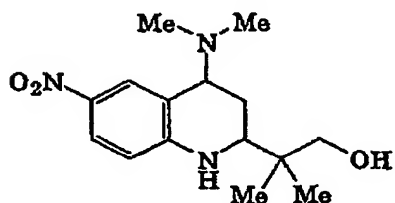
〔実施例22〕 2-(4-アミノ-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オール の製造



実施例 7 の化合物 1. 5 g をテトラヒドロフラン 15 ml およびメタノール 18 ml の混合溶液に溶解し、6 N 塩酸 15 ml を加えた。室温で 24 時間攪拌した後、70℃で 2 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて水層を中和した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒 酢酸エチル：メタノール＝2：1）で精製し、標題化合物 930 mg を得た。物性値を以下に示す。

- 10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：0.84(3H, s), 0.91(3H, s), 1.51(1H, q, $J=11.9\text{Hz}$), 2.19-2.26(1H, m), 3.45-3.50(2H, m), 4.36(1H, dd, $J=4.6, 11.9\text{Hz}$), 4.88(1H, br s), 6.83(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.99(1H, s), 7.84(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.22(1H, s).

- 15 [実施例 23] 2-(4-ジメチルアミノ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オール の製造



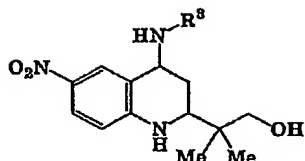
- 20 実施例 22 の化合物 50 mg をメタノール 1.5 ml に溶解し、35%ホルムアルデヒド 0.04 ml、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 120 mg および酢酸 0.5 ml を 0℃で加えて室温で 3 時間攪拌した。溶液を酢酸エチルで希釈し、水層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（酢酸エチル）で精製し、標題化合物 44 mg を得た。物性値を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値 : 0.92(3H, s), 1.03(3H, s), 1.49(1H, q, $J=11.9\text{Hz}$), 2.02(1H, br d, $J=11.9\text{Hz}$), 2.34(6H, s), 3.46(1H, br d, $J=11.9\text{Hz}$), 3.59(1
5 H, d, $J=10.9\text{Hz}$), 3.66(1H, d, $J=10.9\text{Hz}$), 3.90(1H, dd, $J=5.3, 11.9\text{Hz}$), 6
.14(1H, s), 6.35(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.89(1H, dd, $J=2.3, 8.9\text{Hz}$), 8.36(1H, b
r s).

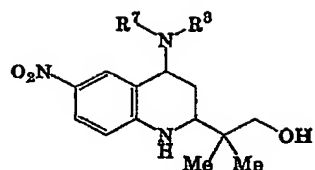
以下、実施例 23 と同様にして実施例 24 ～ 38 に示す化合物を製造した。えられた化合物の物性値を表 4、表 5、表 6 に示す。

表4



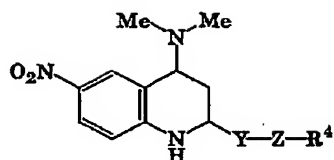
实施例 番号	R ²	¹ H-NMR δ:
24	-nPr	(CDCl ₃): 0.92(3H, s), 1.00(3H, t, J= 7.3Hz), 1.02(3H, s), 1.41(1H, q, J= 11.9Hz), 1.50-1.64(2H, m), 2.28(1H, br d, J= 11.9Hz), 2.82(1H, ddd, J= 6.3, 7.9, 10.9Hz), 2.79(1H, dt, J= 10.9, 6.9Hz), 3.51(1H, dd, J= 3.0, 11.9Hz), 3.58(1H, d, J= 10.9Hz), 3.67(1H, d, J= 10.6Hz), 3.86(1H, dd, J= 4.6, 11.9Hz), 6.20(1H, s), 6.36(1H, d, J= 8.9Hz), 7.90(1H, dd, J= 2.6, 8.9Hz), 8.33(1H, br s).
25	-nBu	(CDCl ₃): 0.92(3H, s), 0.95(3H, t, J= 7.3Hz), 1.02(3H, s), 1.34-1.60(5H, m), 2.28(1H, br d, J= 12.2Hz), 2.65(1H, dt, J= 11.2, 6.9Hz), 2.83(1H, dt, J= 11.2, 6.9Hz), 3.51(1H, dd, J= 3.3, 11.6Hz), 3.58(1H, d, J= 10.8Hz), 3.67(1H, dd, J= 4.6, 10.6Hz), 3.66(1H, dd, J= 4.3, 11.6Hz), 6.20(1H, s), 6.36(1H, d, J= 8.9Hz), 7.90(1H, dd, J= 2.3, 8.9Hz), 7.90(1H, dd, J= 2.3, 8.9Hz), 8.32(1H, br s).
26	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	(CDCl ₃): 0.91(3H, s), 1.01(3H, s), 1.36-1.47(7H, m), 2.27(1H, br d, J= Hz), 2.64(1H, dt, J= 10.6, 6.9Hz), 2.82(1H, dt, J= 10.6, 6.9Hz), 3.58(1H, d, J= 10.6Hz), 3.66(1H, d, J= 10.6Hz), 3.86(1H, dd, J= 4.0, 11.2Hz), 6.21(1H, s), 6.36(1H, d, J= 9.2Hz), 7.90(1H, dd, J= 2.6, 9.2Hz), 8.38(1H, br s).
27	-(CH ₂) ₆ -CH ₃	(CDCl ₃): 0.88(3H, t, J= 6.9Hz), 0.92(3H, s), 1.02(3H, s), 1.28-1.37(6H, m), 1.41(1H, q, J= 11.9Hz), 1.51-1.61(2H, m), 2.27(1H, br d, J= 11.9Hz), 2.65(1H, dt, J= 10.9, 6.6Hz), 2.81(1H, dt, J= 10.9, 6.6Hz), 3.51(1H, dd, J= 4.0, 11.9Hz), 3.58(1H, d, J= 10.9Hz), 3.66(1H, dd, J= 4.6, 10.9Hz), 3.86(1H, dd, J= 4.0, 11.9Hz), 6.21(1H, s), 6.36(1H, d, J= 9.2Hz), 7.90(1H, dd, J= 2.6, 9.2Hz), 8.32(1H, br s).
28	-iPr	(CDCl ₃): 0.91(3H, s), 1.01(3H, s), 1.15(6H, t, J= 6.3Hz), 1.31(1H, q, J= 11.9Hz), 2.28(1H, br d, J= 11.9Hz), 3.10-3.18(1H, m), 3.51(1H, dd, J= 3.3, 11.9Hz), 3.58(1H, d, J= 10.6Hz), 3.86(1H, d, J= 10.6Hz), 3.85(1H, d, J= 8.9Hz), 6.22(1H, s), 6.35(1H, d, J= 8.9Hz), 7.88(1H, dd, J= 2.6, 8.9Hz), 8.39(1H, br s).
29	-CH ₂ -tBu	(CDCl ₃): 0.92(3H, s), 0.99(9H, s), 1.02(3H, s), 1.40(1H, q, J= 11.9Hz), 2.25(1H, br d, J= 11.9Hz), 2.33(1H, d, J= 11.6Hz), 2.59(1H, d, J= 11.6Hz), 3.51(1H, dd, J= 3.0, 11.9Hz), 3.59(1H, d, J= 10.8Hz), 3.67(1H, d, J= 10.9Hz), 3.84(1H, dd, J= 4.6, 11.9Hz), 6.17(1H, s), 6.35(1H, d, J= 8.9Hz), 7.90(1H, dd, J= 2.6, 8.9Hz), 8.43(1H, br s).
30	-Bn	(CDCl ₃): 0.89(3H, s), 1.01(3H, s), 1.41(1H, q, J= 11.9Hz), 2.34(1H, br d, J= 11.9Hz), 3.47(1H, dd, J= 3.0, 11.9Hz), 3.57(1H, d, J= 10.9Hz), 3.65(1H, d, J= 10.9Hz), 3.89(1H, d, J= 13.2Hz), 4.03(1H, d, J= 13.2Hz), 6.19(1H, s), 6.35(1H, d, J= 8.9Hz), 7.26(1H, t, J= 7.3Hz), 7.35(2H, t, J= 7.3Hz), 7.45(2H, d, J= 7.3Hz), 7.89(1H, dd, J= 2.6, 8.9Hz), 8.47(1H, br s).
31		(CDCl ₃): 0.85(3H, s), 0.96(3H, s), 1.35(1H, q, J= 11.9Hz), 2.26(1H, br d, J= 11.9Hz), 3.42(1H, dd, J= 3.0, 11.9Hz), 3.52(1H, d, J= 10.9Hz), 3.60(1H, d, J= 10.9Hz), 3.79(1H, d, J= 13.2Hz), 3.81(1H, dd, J= 4.3, 11.9Hz), 3.83(1H, d, J= 13.2Hz), 6.17(1H, s), 6.29(1H, d, J= 8.9Hz), 6.88(2H, t, J= 8.6Hz), 7.36(2H, dd, J= 5.6, 8.6Hz), 7.83(1H, dd, J= 2.6, 8.9Hz), 8.39(1H, br s).

表5



実施例 番号	R ⁷ =R ⁸	¹ H-NMR δ:
32	-Et	(CDCl ₃): 0.91(3H, s), 1.02(3H, s), 1.10(6H, t, J= 7.3Hz), 1.47(1H, q, J= 11.9Hz), 2.00(1H, br d, J= 11.9Hz), 2.38-2.50(2H, m), 2.54-2.67(2H, m), 3.45(1H, dd, J= 2.6, 11.9Hz), 3.59(1H, d, J= 10.9Hz), 3.66(1H, d, J= 10.9Hz), 4.02(1H, dd, J= 4.6, 11.9Hz), 6.13(1H, s), 6.34(1H, d, J= 8.9Hz), 7.88(1H, dd, J= 2.6, 8.9Hz), 8.44(1H, br s).
33	-nPr	(CDCl ₃): 0.91(6H, t, J= 7.3Hz), 0.92(3H, s), 1.03(3H, s), 1.43-1.58(5H, m), 2.02(1H, br d, J= 11.9Hz), 2.42(4H, br s), 3.44(1H, dd, J= 2.6, 11.2Hz), 3.59(1H, d, J= 10.9Hz), 3.66(1H, d, J= 10.9Hz), 3.96(1H, dd, J= 4.3, 11.9Hz), 6.12(1H, s), 6.34(1H, d, J= 8.9Hz), 7.88(1H, dd, J= 2.6, 8.9Hz), 8.45(1H, br s).
34	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	(CDCl ₃): 0.89(6H, t, J= 6.9Hz), 0.92(3H, s), 1.02(3H, s), 1.20-1.40(8H, m), 1.43-1.55(5H, m), 2.01(1H, br d, J= 11.2Hz), 2.43-2.46(4H, m), 3.44(1H, br d, J= 11.2Hz), 3.59(1H, d, J= 10.6Hz), 3.65(1H, d, J= 10.6Hz), 3.97(1H, dd, J= 4.0, 11.2Hz), 6.08(1H, s), 6.34(1H, d, J= 8.9Hz), 7.88(1H, dd, J= 2.6, 8.9Hz), 8.43(1H, br s).

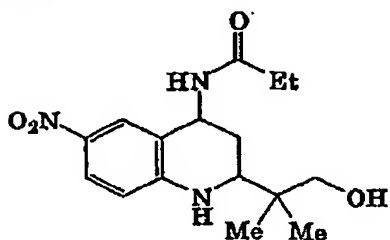
表6



実施例 番号	Y	Z	R ⁴	¹ H-NMR δ:
35	-(CH ₂) ₂ -	-O-	-H	(CDCl ₃): 1.56(1H, q, J= 11.9Hz), 1.80-1.88(2H, m), 2.02(1H, br d, J= 11.9Hz), 2.32(6H, s), 3.63-3.73(1H, m), 3.85-3.95(2H, m), 4.00-4.07(1H, m), 5.73(1H, s), 6.35(1H, d, J= 8.9Hz), 7.90(1H, dd, J= 2.6, 8.9Hz), 8.39(1H, br s).
36	-CH(CH ₃)CH ₂ -	-O-	-H	(CDCl ₃): 0.97(3H, d, J= 7.3Hz), 1.52(1H, q, J= 11.9Hz), 1.78-1.93(1H, m), 2.07(1H, br d, J= 11.9Hz), 2.33(6H, s), 3.44(1H, ddd, J= 3.3, 7.6, 11.9Hz), 3.69(1H, dd, J= 8.9, 10.6Hz), 3.87(1H, dd, J= 4.0, 10.6Hz), 3.89(1H, br d, J= 11.9Hz), 5.99(1H, s), 6.34(1H, d, J= 8.9Hz), 7.89(1H, dd, J= 2.6, 8.9Hz), 8.38(1H, br s).
37	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	-O-	-Bn	(CDCl ₃): 1.26(3H, s), 1.38(3H, s), 1.86-1.89(1H, m), 1.92-2.02(1H, m), 2.35(6H, s), 3.59(1H, t, J= 6.3Hz), 3.65(1H, dd, J= 3.6, 8.9Hz), 3.70(1H, t, J= 6.3Hz), 3.95(1H, dd, J= 4.0, 11.6Hz), 4.51(2H, s), 5.27(1H, br s), 6.36(1H, d, J= 8.9Hz), 7.31-7.41(5H, m), 7.89(1H, dd, J= 2.6, 8.9Hz), 8.38(1H, s).
38	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	-NHCONH-		(CDCl ₃): 0.84(3H, s), 0.90(3H, s), 1.65(1H, q, J= 13.2Hz), 2.04-2.08(1H, m), 2.16(3H, s), 2.17(3H, s), 2.32(3H, s), 3.08(1H, d, J= 13.5Hz), 4.01(1H, d, J= 13.2Hz), 5.10-5.20(1H, m), 6.72(1H, d, J= 10.6Hz), 6.88(1H, d, J= 7.6Hz), 6.92(1H, d, J= 7.6Hz), 7.16(1H, t, J= 7.6Hz), 7.21(1H, s), 7.77(1H, d, J= 10.6Hz), 7.89(1H, br s).

[実施例 39] N-[2-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-プロピオンアミドの

5 製造



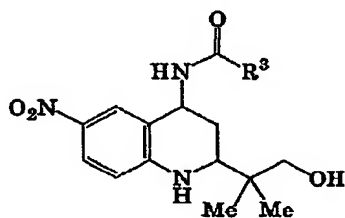
実施例 22 の化合物 50 mg およびプロピオニルクロリド 0.1 ml をピリジン 1 ml に溶解した。室温で 2 時間攪拌した後、水および酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物をメタノール 1 ml に溶解し、4 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.

- 5 1 ml を加えて 1 時間攪拌した後に、リン酸緩衝液 (pH 7.0) を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 酢酸エチル) で精製し、標題化合物 31 mg を得た。物性値を以下に示す。

- ¹H-NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.88(3H, s), 1.02(3H, s), 1.26(3H, d, J= 7.6Hz), 1.49(1H, q, J= 11.9Hz), 2.17-2.27(1H, m), 2.30-2.46(2H, m), 3.54-3.59(1H, m), 3.57(1H, d, J= 10.9Hz), 3.68(1H, d, J= 10.9Hz), 5.22-5.32(1H, m), 5.67(1H, d, J= 8.9Hz), 6.38(1H, d, J= 8.9Hz), 6.43(1H, s), 7.89(1H, dd, J= 2.6, 8.9Hz), 7.94(1H, s).

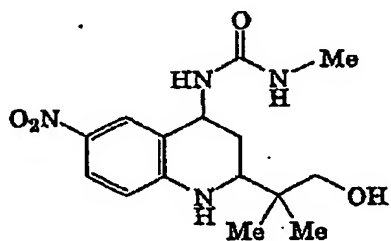
- 以下、実施例 39 と同様にして実施例 40 ~ 41 に示す化合物を製造した。えられた化合物の物性値を表 7 に示す。

表 7



実施例 番号	R ³	¹ H-NMR δ:
40	-iPr	(CDCl ₃): 0.89(3H, s), 1.03(3H, s), 1.26(3H, d, J= 6.9Hz), 1.31(3H, d, J= 6.9Hz), 1.49(1H, q, J= 11.9Hz), 2.21(1H, br d, J= 11.9Hz), 2.46-2.56(1H, m), 3.57(1H, dd, J= 3.0, 10.2Hz), 3.68(1H, d, J= 10.2Hz), 5.27-5.32(1H, m), 5.64(1H, d, J= 8.6Hz), 6.38(1H, d, J= 8.9Hz), 6.43(1H, s), 7.89(1H, dd, J= 2.6, 8.9Hz), 8.43(1H, s).
41	-nBu	(CDCl ₃): 0.87(3H, s), 0.98(3H, t, J=7.3Hz), 1.02(3H, s), 1.38-1.55(3H, m), 1.67-1.79(2H, m), 2.20(1H, br d, J= 11.9Hz), 2.31-2.38(2H, m), 3.55(1H, dd, J= 2.6, 11.9Hz), 3.56(1H, d, J= 10.6Hz), 3.67(1H, d, J= 10.6Hz), 5.25(1H, ddd, J= 4.3, 9.2, 11.9Hz), 5.74(1H, d, J= 2.3, 8.9Hz), 6.35(1H, d, J= 8.9Hz), 6.43(1H, s), 7.85(1H, dd, J= 2.3, 8.9Hz), 7.92(1H, br s).

〔実施例 4 2〕 1-メチル-3-[2-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-ウレアの製造



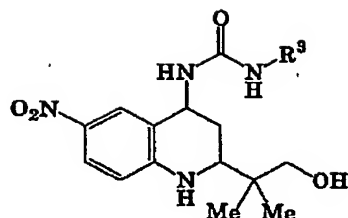
5

実施例 2 2 の化合物 5 0 m g およびメチルチオイソシアネート 3 0 m g をピリジン 1 m l に溶解した。室温で 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒 ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）で精製し、標題化合物 4 2 m g を得た。物性値を以下に示す。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値：0.85(3H, s), 0.92(3H, s), 1.17(3H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.18(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.08(1H, br s), 3.52(1H, br d, $J=9.2\text{Hz}$), 4.29(1H, br s), 4.89(1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 5.62(1H, br s), 6.79(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.96(1H, s), 7.79(1H, s), 7.85(1H, dd, $J=2.6, 9.2\text{Hz}$).

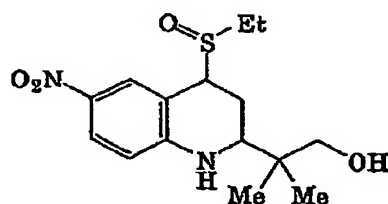
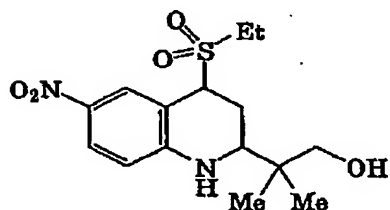
以下、実施例 4 2 と同様にして実施例 4 3～4 5 に示す化合物を製造した。え
15 られた化合物の物性値を表 8 に示す。

表8



実施例 番号	R ³	¹ H-NMR δ:
43	-nBu	(DMSO-d ₆): 0.83(3H, s), 0.91(3H, t, J= 6.6Hz), 0.91(3H, s), 1.25-1.49(5H, m), 1.99(1H, br s), 3.06-3.08(2H, m), 3.51(1H, br d, J= 9.2Hz), 4.79-4.89(2H, m), 6.01(1H, t, J= 5.6Hz), 6.24(1H, d, J= 8.9Hz), 6.76(1H, d, J= 9.9Hz), 6.91(1H, s), 7.84(2H, br s).
44	-iPr	(DMSO-d ₆): 0.83(3H, s), 0.91(3H, s), 1.08(3H, d, J= 6.6Hz), 1.11(3H, d, J= 6.6Hz), 1.41(1H, q, J= 11.5Hz), 2.01(1H, br d, J= 11.5Hz), 3.51(1H, br d, J= 11.5Hz), 3.72-3.79(1H, m), 4.79-4.87(2H, m), 5.86(1H, d, J= 7.9Hz), 6.13(1H, d, J= 8.9Hz), 6.75(1H, d, J= 9.6Hz), 6.90(1H, s), 7.81-7.84(2H, m).
45	-tBu	(DMSO-d ₆): 0.83(3H, s), 0.91(3H, s), 0.91(9H, s), 2.02(1H, br s), 3.51(1H, br d, J= 9.2Hz), 4.70-4.80(1H, m), 4.86(1H, t, J= 5.0Hz), 5.82(1H, s), 6.05(1H, d, J= 8.9Hz), 6.75(1H, d, J= 8.6Hz), 6.89(1H, s), 7.83(1H, d, J= 8.6Hz), 7.84(1H, s).

〔実施例46、47〕 2-（4-エタンスルホニル-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル）-2-メチルプロパン-1-オールおよび2-（4-エタンスルフィニル-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル）-2-メチルプロパン-1-オールの製造



実施例4の化合物55mgをジクロロメタン1mlに溶解し、メタクロロ過安息香酸40mgを氷冷下加えた。10分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、酢酸エチル層で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマ

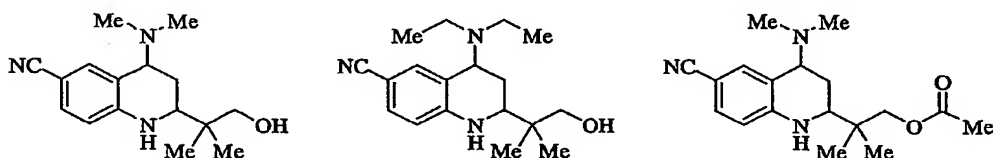
トグラフィー（溶出溶媒 ヘキサン：酢酸エチル＝４：１～酢酸エチル：エタノール＝１０：１）で精製し、実施例４６の化合物１３ｍｇおよび実施例４７の化合物１５ｍｇを得た。物性値を以下に示す。

実施例４６ $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：０.９３(３Ｈ, s), １.０９(３Ｈ, s), １.３６(３Ｈ, t, J = ７.３Hz), １.９５(１Ｈ, q, J = １１.５Hz), ２.６１(１Ｈ, ddd, J = ２.３, ６.６, １１.５Hz), ２.７６-２.９３(２Ｈ, m), ３.３１(１Ｈ, dd, J = ２.３, １１.５Hz), ３.６０(１Ｈ, d, J = １０.６Hz), ３.７０(１Ｈ, d, １０.６Hz), ４.４２(１Ｈ, dd, J = ６.６, １１.５Hz), ６.４３(１Ｈ, s), ６.５４(１Ｈ, d, J = ８.９Hz), ７.７９(１Ｈ, dd, J = ２.６, ８.９Hz), ８.７８(１Ｈ, d, J = ２.６Hz).

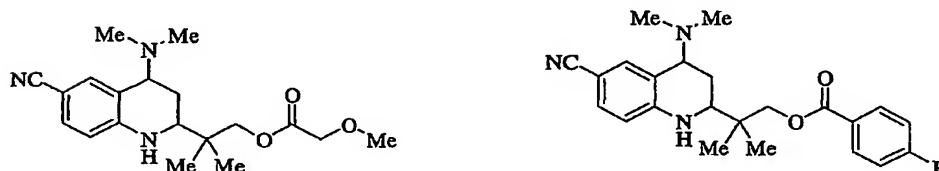
実施例４７ $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：０.９３(３Ｈ, s), １.０９(３Ｈ, s), １.３５(３Ｈ, t, J = ７.６Hz), １.８２(１Ｈ, q, J = １１.９Hz), ２.３３-２.８２(３Ｈ, m), ３.３７(１Ｈ, dd, J = ２.３, １１.９Hz), ３.５９-３.７３(２Ｈ, m), ４.４０-４.６０(１Ｈ, m), ６.４９(１×１/２Ｈ, d, J = ８.９Hz), ６.５１(１×１/２Ｈ, d, J = ８.９Hz), ７.９５(１Ｈ, dd, J = ２.６, ８.９Hz), ８.１０(１×１/２Ｈ, d, J = ２.０Hz), ８.３２(１×１/２Ｈ, d, J = ２.０Hz).

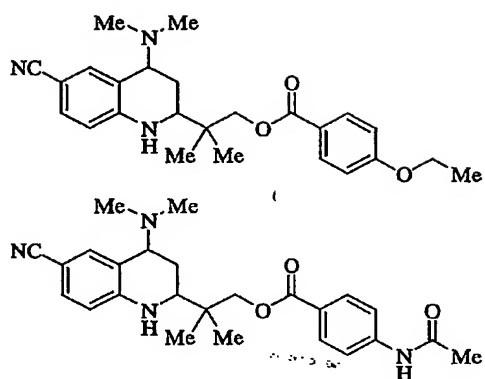
また、本発明化合物の具体例としては以下の化合物があげられ、前記実施例と同様の方法により製造することができる。

第１グループ ($R^1 = \text{CN}$, $R^2 = \text{H}$, $X = -\text{NR}^7-$)

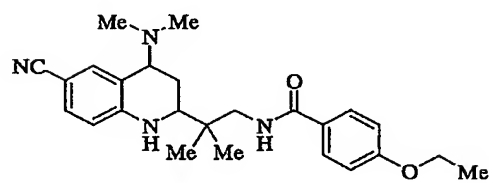
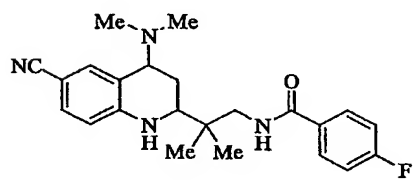
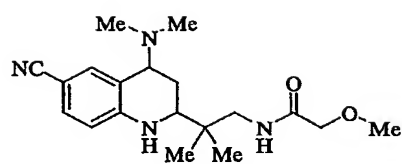
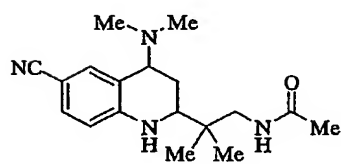


20

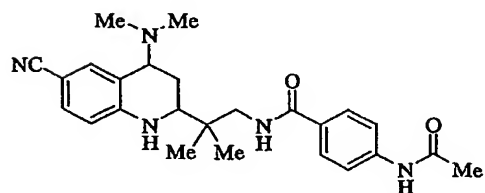




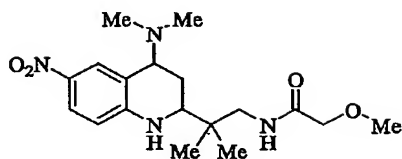
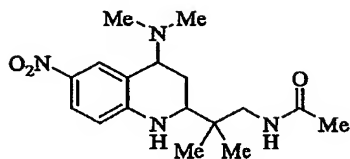
5



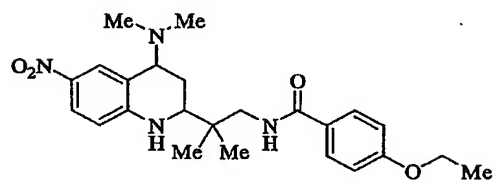
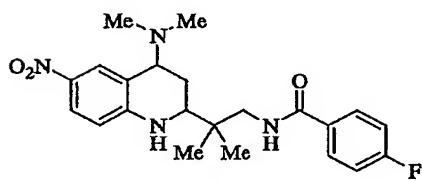
10



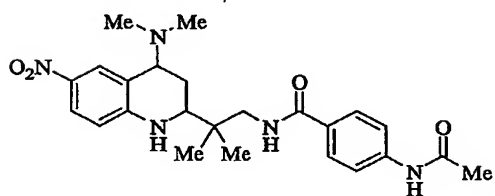
第2グループ ($R^1 = NO_2$, $R^2 = H$, $X = -NR^7-$)



5

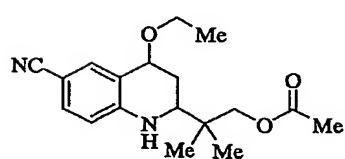
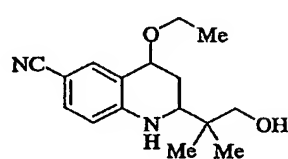
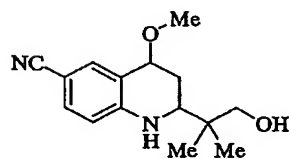


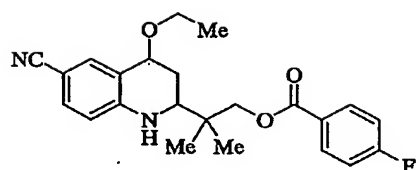
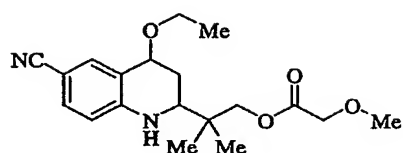
10



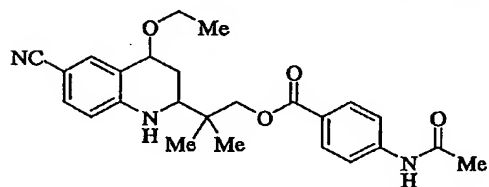
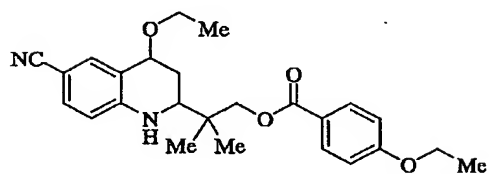
第3グループ ($R^1 = CN$, $R^2 = H$, $X = -O-$)

15

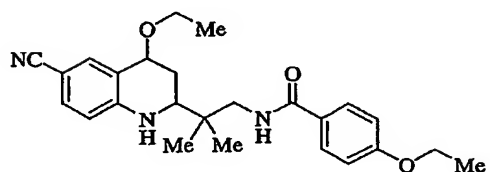
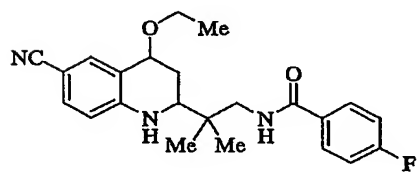
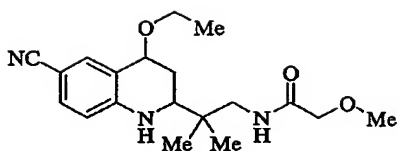
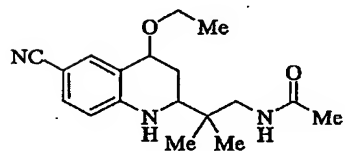


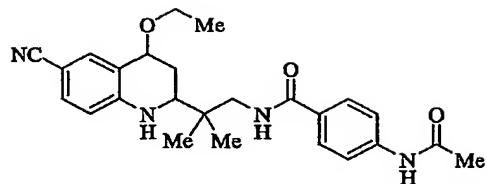


5



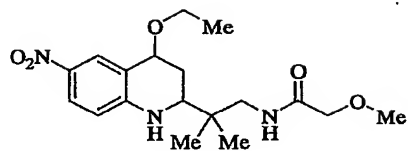
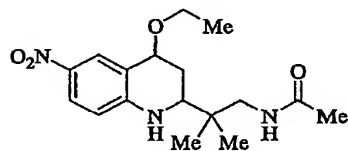
10



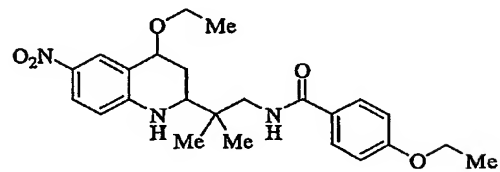
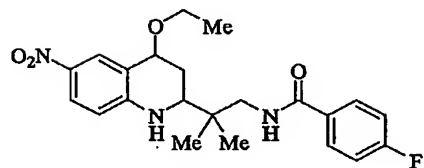


第4グループ ($R^1 = NO_2$, $R^2 = H$, $X = -O-$)

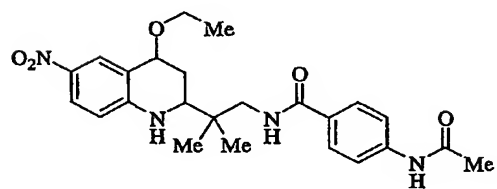
5



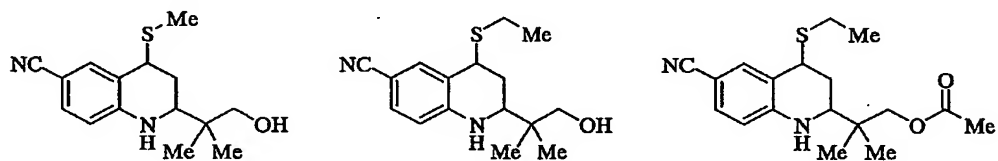
10



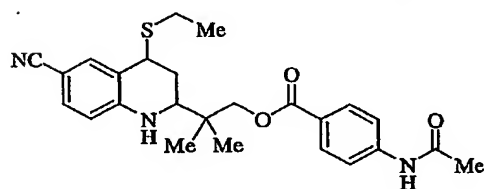
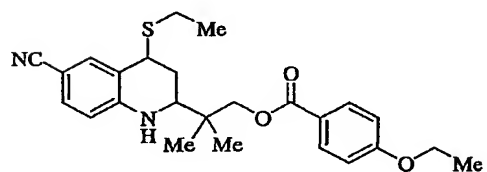
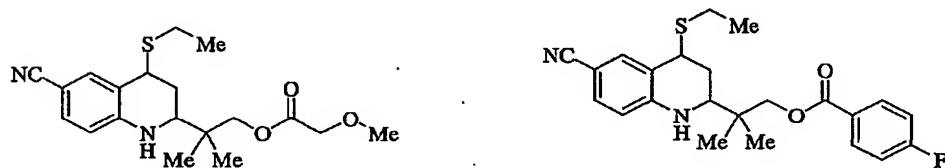
15



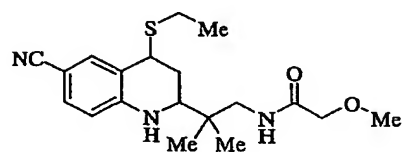
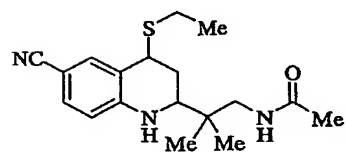
第5グループ ($R^1 = \text{CN}$ 、 $R^2 = \text{H}$ 、 $X = -\text{S}-$)

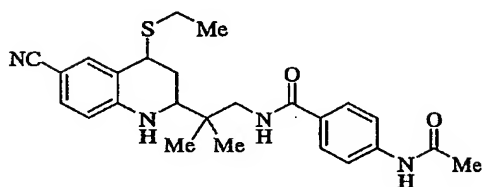
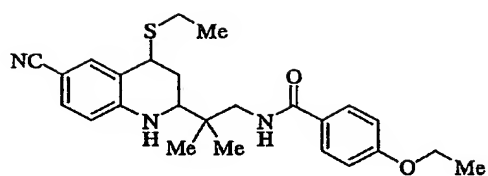
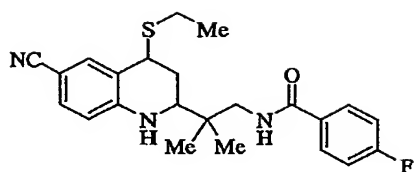


5



10

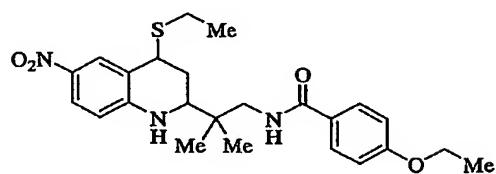
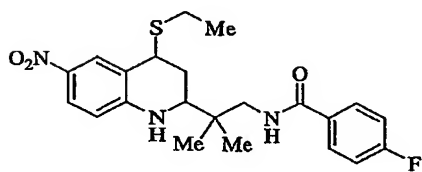
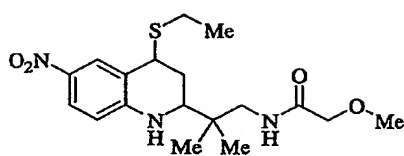
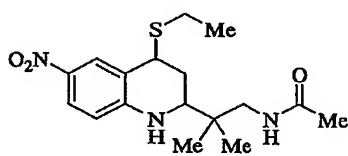




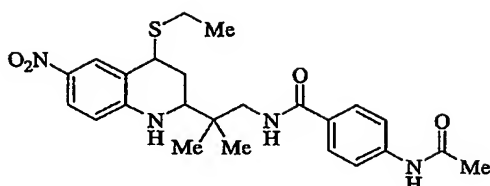
5

第6グループ ($R^1 = NO_2$, $R^2 = H$, $X = -S-$)

10



15



5 次に、本発明化合物の有用性を下記の試験例により説明する。

〔試験例 1〕 ラットアンドロゲン受容体（ラットAR）に対する競合的結合試験

ラットAR画分の調製：11週齢の雄性SDラットを精巣摘出後、3日目に前立腺を摘出、氷冷したET緩衝液（10mM Tris, 1mM EDTA, 5mM DTT, 10mMモリブデン酸ナトリウム, pH7.4）中に回収した。前立腺を細切し、ET緩衝液を加え、ホモジナイザーを用いてホモジナイズした。このホモジネートを100,000×g、60分、4℃で超遠心分離した上清をラットAR画分（以下ARFという）とした。

結合試験：³H-テストステロン（以下³H-Tという）をET緩衝液で希釈調製し、ジヒドロテストステロン（DHT）は³H-T（2.5nM）の最高濃度の400倍濃度（最終濃度1μM）となるように調製した。³H-T調製液を、DHT添加、無添加および各濃度の試験化合物を添加した1.5mlチューブに加え、さらに200μgARFを加えて最終容量を100μlとした。4℃で2時間インキュベート後、0.05%デキストランT70-1.0%活性炭素溶液300μlを加えて、氷中でさらに15分間インキュベートして未結合の³H-Tを吸着除去した。4℃、2,500rpm、5分間遠心分離後、その上清275μlを液体シンチレーションパイアルに採り、クリアゾル2mlを加え攪拌、静置後、液体シンチレーションカウンターで³H放射活性を測定した。

相対的結合阻害率の算出：以下の式から本発明化合物の結合阻害率（%）を算出し、その濃度-結合阻害曲線のプロビット(probit)解析により50%阻害濃度（IC₅₀）を算出した。

$$\text{結合阻害率(\%)} = 100 \times [1 - (a - c) / (b - c)]$$

- a : 本発明化合物添加サンプルの放射活性 (^3H -T+化合物)
 b : 本発明化合物無添加サンプルの放射活性 (^3H -T のみ : 総結合量)
 c : DHT 添加サンプルの放射活性 (^3H -T+DHT : 非特異的結合量)

- 5 相対的結合阻害率 (RBA:Relative Binding Affinity) は以下の式より求めた (Endocrinology 138, 863-870, 1997)。

$$\text{RBA} = 100 \times (\text{ハイドロキシフルタミドの IC}_{50}) / (\text{本発明化合物の IC}_{50})$$

上記より求めた本発明化合物の R B A を表 9 に示す。

10

表 9

試験化合物	RBA
実施例3	958
実施例4	2355
実施例5	480
実施例9	79
実施例11	98
実施例23	710
実施例30	370
実施例33	423
ハイドロキシフルタミド	100

- 15 ハイドロキシフルタミドの結合阻害率を 100 とした R B A を求めた結果、本発明化合物は非常に強い結合阻害活性を示した。

[試験例 2] 精巣摘出 (ORX) ラットでの前立腺の重量増加作用

- 8 週齢雄 SD ラットに精巣摘出術を施した。術後 5 日目より陽性対照化合物ジヒドロテストステロン (DHT、10 mg/kg) および本発明化合物 (実施例 23、30 mg/kg) を 5% ジメチルスルホキシド含有オリーブ油溶液に溶解して、1 日 1 回 8 日間、皮下投与した。ORX 対照群 (Vehicle) には、ジメチルスルホキシドをオリーブ油で希釈したものを試験に用いた。精巣摘出せず、偽手術したものを正常対照群 (Sham) として用いた。最終投与の翌日に、腹側前立腺の湿重量を測定し、本発明化合物の AR アゴニスト作用を評価した。結果を表 10
- 20

に示す。

表 1 0

	前立腺重量 mg/体重100g
正常対照(Sham)	93 ± 11
ORX 対照(Vehicle)	10 ± 2 ⁺⁺
DHT 10mg/kg	68 ± 16 ^{**}
実施例23 30mg/kg	52 ± 12 ^{**}

Mean±SD ^{**}p<0.01 on dunnett's *t*-test(vs Vehicle)

⁺⁺p<0.01 on unpaired *t*-test(vs Sham)

- 5 実施例 2 3 の化合物は、連続投与することにより 8 日間で対照に対して有意な重量増加を示した。さらに天然アンドロゲンである DHT とほぼ同等のレベルまで萎縮した前立腺を回復し、優れた AR アゴニスト作用を示した。

【試験例 3】 精巣摘出 (ORX) ラットでの前立腺の重量増加作用および骨量増加作用

- 10 1 2 週齢雄 SD ラットに精巣摘出術を施した。術後翌日より陽性対照化合物ジヒドロテストステロン (DHT、1 0 m g / k g) および本発明化合物 (実施例 2 3、3 0 m g / k g) を 5 % ジメチルスルホキシド含有オリーブ油溶液に溶解して、1 日 1 回週 5 日 4 週間、皮下投与した。ORX 対照群 (Vehicle) には、ジメチルスルホキシドをオリーブ油で希釈したものを試験に用いた。精巣摘出せず
- 15 、偽手術したものを正常対照群 (Sham) として用いた。最終投与の翌日に、腹側前立腺の湿重量を測定し、本発明化合物の AR アゴニスト作用を評価した。また、最終投与の翌日に右大腿骨を摘出し 1 0 % 中性緩衝ホルマリン溶液で一晩固定した後、骨幹部から近位端における骨密度を二重 X 線吸収法により、骨塩量測定装置 (A l o k a 社、D C S - 6 0 0) で測定し、本発明化合物の骨量増加作用を
- 20 評価した。結果を表 1 1 に示す。

表 1 1

	前立腺重量 mg/体重 100g	骨密度 mg/cm ²
正常対照(Sham)	97 ± 13	136 ± 7
ORX 対照(Vehicle)	9 ± 2 ⁺⁺	125 ± 5 ⁺⁺
DHT 10mg/kg	150 ± 14 ^{**}	130 ± 7
実施例 23 30mg/kg	78 ± 10 ^{**}	134 ± 6 ^{**}

Mean±SD ^{**}p<0.01 on dunnett's t-test(vs Vehicle)⁺⁺p<0.01 on unpaired t-test(vs Sham)

- 5 実施例 2 3 の化合物は、4 週間投与することにより萎縮した前立腺を正常対照のレベルまで回復した。また、対照に対して減少した骨密度を有意に増加し、優れたARアゴニスト作用を示した。

【試験例 4】 卵巣摘出 (OVX) ラットでの骨量増加作用

- 1 2 週齢雌 SD ラットに卵巣摘出術を施した。術後 4 週間後より、陽性対照化合物ジヒドロテストステロン (DHT、10mg/kg) および本発明化合物 (実施例 2 3、30mg/kg) を 10%ジメチルスルホキシド含有オリーブ油溶液に溶解して、1 日 1 回週 5 日 8 週間、皮下投与した。OVX対照群 (Vehicle) には、ジメチルスルホキシドをオリーブ油で希釈したものを試験に用いた。卵巣摘出せず、偽手術したものを正常対照群 (Sham) として用いた。最終投与の翌日に、右大腿骨を摘出し 1 0 %中性緩衝ホルマリン溶液で一晩固定した後、骨幹部から近位端における骨密度を二重 X 線吸収法により、骨塩量測定装置 (Aloka 社、DCS-600) で測定し、本発明化合物の骨量増加作用を評価した。結果を表 1 2 に示す。

表 1 2

	骨密度 (mg/cm ²)
正常対照 (Sham)	118.3±3.3
OVX 対照 (Vehicle)	115.3±3.3
DHT 10mg/kg	120.8±4.4*
実施例 23 30mg/kg	120.9±3.9 ^{**}

Mean±SD *p<0.05, ^{**}p<0.01 on dunnett' s t-test(vs Vehicle)

20

実施例 23 の化合物は、術後 4 週間で減少した骨密度を、8 週間投与することによ

り有意に増加させ、閉経後骨粗鬆症モデル動物に対しても優れた AR アゴニスト作用を示した。

〔試験例 5〕 AR アンタゴニスト作用

- 5 雄ラットを精巣摘出後、5 日後よりプロピオン酸テストステロンおよび本発明化合物を同時に 1 日 1 回 1 週間連続投与皮下する。最終投与日の翌日に、腹側前立腺の湿重量を測定し、プロピオン酸テストステロンによる前立腺の重量増加に対する抑制作用により本発明化合物の AR アンタゴニスト作用を評価する。
- 10 以下に本発明化合物の製剤例を示すが、処方はいずれに限定されるものではない。

〔製剤例 1〕錠剤

下記の処方にしたがって、1 錠あたり有効成分 2 mg を含有する錠剤を調製した。

- | | | |
|----|--------------|--------|
| 15 | 実施例 2 3 の化合物 | 2 mg |
| | 澱粉 | 48 mg |
| | 乳糖 | 30 mg |
| | 結晶セルロース | 15 mg |
| | メチルセルロース | 3 mg |
| 20 | ステアリン酸マグネシウム | 2 mg |
| | 全量 | 100 mg |

〔製剤例 2〕カプセル剤

- 下記の処方にしたがって、1 錠あたり有効成分 2 mg を含有する 100 mg の
- 25 混合成分をカプセルに充填してカプセル剤を調製した。

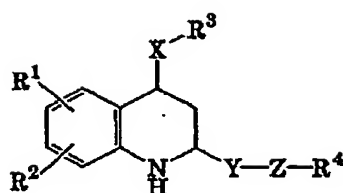
	実施例 23 の化合物	2 m g
	澱粉	3 8 m g
	乳糖	5 0 m g
	結晶セルロース	8 m g
5	ステアリン酸マグネシウム	2 m g
	全量	1 0 0 m g

産業上の利用可能性

- 本発明のテトラヒドロキノリン化合物およびそれを有効成分とする医薬は、特
- 10 異的かつ強力なAR結合親和性を有し、ARアゴニストまたはアンタゴニスト作用を有しているので、ARの機能を特異的に調節することができ、ARを介した種々の疾患の予防および治療を行うことができる。特に、ARアゴニストとしては、前立腺に対して過剰な作用を示さず、また、骨格筋組織、骨組織に強い作用を示す。従って、本発明化合物は、性腺機能低下症の予防、治療においては、前
- 15 立腺に対する作用が適度であり、また副作用がより少ないものとして適用でき、また消耗性疾患、骨粗鬆症の予防、治療においては、骨格筋組織、骨組織などの標的組織に対して強い作用が期待できる。

請求の範囲

1. 式 (I)



5

(式中、R¹およびR²はそれぞれ独立して水素原子、炭素数1～9のアルキル基、炭素数1～9のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、-NR⁵R⁶ (式中、R⁵およびR⁶はそれぞれ独立して水素原子、炭素数1～9のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数1～9のアルキル基；炭素数1～9のアルコキシ基；ハロゲン原子；及びニトロ基からなる群から選択される1つ以上で置換されていても良い炭素数7～9のアラルキル基、炭素数1～9のアルキル基；炭素数1～9のアルコキシ基；ハロゲン原子；及びニトロ基からなる群から選択される1つ以上で置換されていても良いアリール基若しくはヘテロアリール基、ホルミル基、炭素数2～5の脂肪族アシル基、炭素数2～5の脂肪族アシロキシ基、芳香族アシル基、炭素数1～4のアルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシオキサリル基または炭素数3～7のアルコキシオキサリル基を表す)、カルボキシ基、炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、アミド基、炭素数2～5のアルキルアミド基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のアルキルスルフィニル基、炭素数1～4のアルキルスルホニル基、シアノ基、スルファモイル基、炭素数1～4のアルキルスルファモイル基、アミジノ基、またはフッ素原子で置換された炭素数1～5のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、Xは-O-、-OCO-、-OSO₂-、-S-、-SCO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁷-、-NR⁷CO-、-NR⁷SO₂-、-NR⁷CONH-、-NR⁷CSNH-、-NR⁷COO-または-25 -NR⁷COCO- (式中、R⁷は水素原子、炭素数1～9のアルキル基、炭素数

3～7のシクロアルキル基、炭素数1～9のアルキル基；炭素数1～9のアルコキシ基；ハロゲン原子；及びニトロ基からなる群から選択される1つ以上で置換されていても良い炭素数7～9のアラルキル基、炭素数2～5のアルコキシアルキル基または炭素数1～9のアルキル基；炭素数1～9のアルコキシ基；ハロゲン原子；及びニトロ基からなる群から選択される1つ以上で置換されていても良いアリール基若しくはヘテロアリール基を表す)を表し、 R^8 は水素原子、炭素数1～9のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数1～9のアルキル基；炭素数1～9のアルコキシ基；ハロゲン原子；及びニトロ基からなる群から選択される1つ以上で置換されていても良い炭素数7～9のアラルキル基、炭素数2～5のアルコキシアルキル基または R^8 で置換されていても良いアリール基若しくはヘテロアリール基(式中、 R^8 は炭素数1～9のアルキル基、炭素数1～9のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基を表す)を表す、ただし、XがN R^7 の場合には R^8 と R^7 は結合する窒素原子と一緒になって3～6員環の環状アミノ基若しくは4～10員環の環状イミド基を形成しても良い、Yは炭素数1～9のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、水酸基、炭素数1～9のアルコキシ基または $-NR^9R^{10}$ (式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ独立して前記 R^8 と同じ意味を表す)で置換されていても良い炭素数1～9のアルキレン基を表し、Zは単結合、 $-O-$ 、 $-OCO-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-S-$ 、 $-SCO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}CO-$ 、 $-NR^{11}SO_2-$ 、 $-NR^{11}CONH-$ 、 $-NR^{11}CSNH-$ 、 $-NR^{11}COO-$ または $-NR^{11}COCO-$ (式中、 R^{11} は水素原子、炭素数1～9のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数1～9のアルキル基；炭素数1～9のアルコキシ基；ハロゲン原子；及びニトロ基からなる群から選択される1つ以上で置換されていても良い炭素数7～9のアラルキル基、炭素数2～5のアルコキシアルキル基、または R^{12} で置換されていても良いアリール基若しくはヘテロアリール基(式中、 R^{12} は炭素数1～9のアルキル基、炭素数1～9のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、または炭素数1～9のアルキル基；炭素数1～9のアルコキシ基；ハロゲン原子；及びニトロ基からなる群から選択される1つ以上で置換されていても良いアリール基若しくはヘテロアリール基、 $-NR^{13}R^{14}$ (式中、 R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立して

- 前記R⁶と同じ意味を表す)、カルボキシ基、炭素数2～5のアルコキシカルボ
 ニル基、アミド基、炭素数2～5のアルキルアミド基、炭素数1～4のアルキル
 チオ基、炭素数1～4のアルキルスルフィニル基、炭素数1～4のアルキルスル
 ホニル基、シアノ基、スルファモイル基、炭素数1～4のアルキルスルファモイ
 5 ル基、またはフッ素原子で置換された炭素数1～5のアルキル基若しくはアルコ
 キシ基を表す)を表す)を表し、R⁴は水素原子、炭素数1～9のアルキル基、炭
 素数3～7のシクロアルキル基、炭素数1～9のアルキル基；炭素数1～9のアル
 コキシ基；ハロゲン原子；及びニトロ基からなる群から選択される1つ以上で
 置換されても良い炭素数7～9のアラルキル基、炭素数1～9のアルコキシ基、
 10 炭素数2～5のアルコキシアルキル基、ハロゲン原子、炭化水素基で置換された
 シリル基、またはR¹⁵で置換されていても良いアリール基若しくはヘテロアリ
 ール基(式中、R¹⁵は独立して前記R¹²と同じ意味を表す)を表す、ただし、Zが
 単結合以外である場合には、R⁴は、ハロゲン原子ではない)で示されるテトラ
 ヒドロキノリン化合物またはその薬理学的に許容される塩。
- 15 2. R¹はニトロ基またはシアノ基であり、R²は水素原子であり、Xは—O—
 、—S—、—SO—、—SO₂—、—NR⁷—、—NR⁷CO—、—NR⁷SO₂—、
 —NR⁷CONH—または—NR⁷CSNH—(式中、R⁷は水素原子、炭素数1～
 9のアルキル基、炭素数7～9のアラルキル基、アリール基またはヘテロアリ
 ール基である)であり、R⁸は水素原子、炭素数1～9のアルキル基、炭素数7～9
 20 のアラルキル基またはR⁸で置換されていても良いアリール基若しくはヘテロア
 リール基(式中、R⁸は炭素数1～9のアルキル基、炭素数1～9のアルコキシ基
 、ハロゲン原子またはニトロ基である)であり、XがNR⁷の場合にはR⁸とR⁷
 は結合する窒素原子と一緒になって3～6員環の環状アミノ基若しくは4～10
 員環の環状イミド基を形成しても良い、Yは炭素数1～9のアルキル基で置換さ
 25 れていても良い炭素数1～9のアルキレン基、Zは—O—、—OCO—、—OS
 O₂—、—NH—、—NHCO—、—NHSO₂—、—NHCONH—、—NHC
 SNH—または—NHCOO—、R⁴は水素原子、炭素数1～9のアルキル基、炭
 素数7～9のアラルキル基、炭素数2～5のアルコキシアルキル基、炭化水素基
 で置換されたシリル基またはR¹⁵で置換されていても良いアリール基若しくはヘ

テロアリール基（式中、 R^{16} は炭素数 1～9 のアルキル基、炭素数 1～9 のアルコキシ基、ハロゲン原子またはアセトアミド基である）である、請求の範囲第 1 項に記載のテトラヒドロキノリン化合物またはその薬理学的に許容される塩。

3. 請求の範囲第 1 または 2 項のいずれか 1 項に記載のテトラヒドロキノリン化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。
4. アンドロゲン受容体調節剤である請求の範囲第 3 項に記載の医薬組成物。
5. アンドロゲン受容体調節剤がアンドロゲン受容体アゴニストである請求の範囲第 3 項に記載の医薬組成物。
- 10 6. アンドロゲン受容体調節剤がアンドロゲン受容体アンタゴニストである請求の範囲第 3 項に記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07991

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D215/233, 44, 42, 48, 36, 401/04, A61K31/47, 4709, A61P5/28, 26, 15/00, 08, 10, 19/00, 10, 21/00, 13/08, 17/00, 7/06, 35/ 00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D215/233, 44, 42, 48, 36, 401/04, A61K31/47, 4709, A61P5/28, 26, 15/00, 08, 10, 19/00, 10, 21/00, 13/08, 17/00, 7/06, 35/ 00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/17164 A1 (Pfizer Products, Inc.), 30 March, 2000 (30.03.00), Claims; working example 7 & EP 1114031 A1 & US 6197786 A & AU 9954401 A	1, 3
X	EP 987251 A1 (Pfizer Products, Inc.), 22 March, 2000 (22.03.00), Claims; working example 66 & JP 2000-191645 A & US 6140342 A & BR 9904141 A	1, 3
X	KATRITZKY, Alan R. et al., "Synthesis of pyrido[4,3,2-de]quinazolines via nitro-substituted tetrahydroquinolines", J. Heterocycl. Chem., (1999), Vol.36, No.3, pages 755 to 759	1, 2
X	PARK, Koon Ha et al., "One step synthesis of 4-ethoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline from nitroarene and ethanol: a TiO ₂ mediated photocatalytic reaction", Tetrahedron Letters, (1995), Vol.36, No.33, pages 5943 to 5946	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 06 December, 2001 (06.12.01) Date of mailing of the international search report 18 December, 2001 (18.12.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07991

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KATRITZKY, Alan R. et al., "Reactions of N-Alkyl-N-phenyl-1H-benzotriazole-1-methanamines with N-Vinylamides and N-Vinylcarbazole. A Convenient Synthesis of 4-(Dialkylamino) tetrahydroquinolines", J. Organic Chem., (1995), Vol.60, No.13, pages 3993 to 4001	1
X	CRABB, Trevor A. et al., "Microbiological transformations. Part 12. The stereochemistry of some derivatives of 2,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ol. Single crystal x-ray analyses of cis- and trans-1-benzoyl-4-benzoyloxy-2,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline", J. Chemical Society, Perkin Trans. 1, (1994), No.1, pages 9 to 13	1
X	NARASAKA, Koichi et al., "Boron trifluoride etherate-catalyzed [4+2]-cycloaddition reactions of N-aryl Schiff bases with 1-alkenyl, 1,2-propadienyl, and 1-alkynyl sulfides", Heterocycles, (1993), Vol.35, No.2, pages 1039 to 1053	1
X	EP 385271 A1 (Eastman Kodak Company), 05 September, 1990 (05.09.90), working examples 2, 6, 7 & JP 02-268163 A & CA 2009664 A	1
X	CLERICI, Angelo et al., "Arylative amination of aldehydes promoted by aqueous titanium trichloride", Tetrahedron Letters, (1990), Vol.31, No.14, pages 2069 to 2072	1
X	FORREST, T. P. et al., "On the mechanism of disproportionation reactions of 1,2-dihydroquinolines", Can. J. Chemical, (1985), Vol.63, No.2, pages 412 to 417	1
X	GB 2069498 A (Riker Laboratories, Inc.), 26 August, 1981 (26.08.81), Claims; formula (II) & JP 56-131582 A & FR 2476079 A & US 4301291 A & CA 1153378 A & AU 8167425 A	1
X	DAUPHINEE, G. A. et al., "1,2-Dihydroquinolines: preparation and isolation as intermediates in the synthesis of quinolines", Can. J. Chemical, (1978), Vol.56, No.5, pages 632 to 634	1
X	ZALUKAEV, L. P. et al., "Structure of 2-methyl-4-(N-acetanilino)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline", Zh. Strukt. Khim., (1975), Vol.16, No.2, pages 237 to 241	1
X	ZALUKAEV, L. P. et al., "Bolman bands in tetrahydroquinolines", Zh. Obshch. Khim. (1974), Vol.44, No.10, pages 2305 to 2306	1
X	FORRSET, T. P. et al., Mechanism and stereochemistry of the hydrolysis of 4-arylamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolines", Can. J. Chemical, (1974), Vol.52, No.6, pages 884 to 887	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07991

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Chemical Abstracts, (1963), Vol.59, page 9973 (b)	1
A	WO 96/19458 A1 (Ligand Pharmaceuticals Incorporated), 27 June, 1996 (27.06.96), Full text; formula (I) & US 5696133 A & CA 2208347 A & EP 800519 A1 & AU 9645977 A	1-6

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/07991

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D215/233, 44, 42, 48, 36, 401/04, A61K31/47, 4709, A61P5/28, 26, 15/00, 08, 10, 19/00, 10, 21/00, 13/08, 17/00, 7/06, 35/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D215/233, 44, 42, 48, 36, 401/04, A61K31/47, 4709, A61P5/28, 26, 15/00, 08, 10, 19/00, 10, 21/00, 13/08, 17/00, 7/06, 35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/17164 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 30.3月.2000(30.03.00) 特許請求の範囲、実施例 7 &EP 1114031 A1 &US 6197786 A &AU 9954401 A	1, 3
X	EP 987251 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 22.3月.2000(22.03.00) 特許請求の範囲、実施例 6 6 &JP 2000-191645 A &US 6140342 A &BR 9904141 A	1, 3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.12.01

国際調査報告の発送日

18.12.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳予子



4 P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	KATRITZKY, Alan R. et al., Synthesis of pyrido[4,3,2-de]quinazolines via nitro-substituted tetrahydroquinolines, J. Heterocycl. Chem. (1999), Vol. 36, No. 3, p. 755-759	1, 2
X	PARK, Koon Ha et al., One step synthesis of 4-ethoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline from nitroarene and ethanol: a TiO ₂ mediated photocatalytic reaction, Tetrahedron Lett. (1995), Vol. 36, No. 33, p. 5943-6	1
X	KATRITZKY, Alan R. et al., Reactions of N-Alkyl-N-phenyl-1H-benzotriazole-1-methanamines with N-Vinylamides and N-Vinylcarbazole. A Convenient Synthesis of 4-(Dialkylamino) tetrahydroquinolines, J. Organic Chem. (1995), Vol. 60, No. 13, p. 3993-4001	1
X	CRABB, Trevor A. et al., Microbiological transformations. Part 12. The stereochemistry of some derivatives of 2,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ol. Single crystal x-ray analyses of cis- and trans-1-benzoyl-4-benzoyloxy-2,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline, J. Chemical Society, Perkin Trans. 1 (1994), No. 1, p. 9-13	1
X	NARASAKA, Koichi et al., Boron trifluoride etherate-catalyzed [4+2]-cycloaddition reactions of N-aryl Schiff bases with 1-alkenyl, 1,2-propadienyl, and 1-alkynyl sulfides, Heterocycles (1993), Vol. 35, No. 2, p. 1039-53	1
X	EP 385271 A1 (EASTMAN KODAK COMPANY) 5.9月.1990(05.09.90) 実施例 2、6、7 &JP 02-268163 A &CA 2009664 A	1
X	CLERICI, Angelo et al., Arylative amination of aldehydes promoted by aqueous titanium trichloride, Tetrahedron Lett. (1990), Vol. 31, No. 14, p. 2069-72	1
X	FORREST, T. P. et al., On the mechanism of disproportionation reactions of 1,2-dihydroquinolines, Can. J. Chemical (1985), Vol. 63, No. 2, p. 412-17	1
X	GB 2069498 A (RIKER LABORATORIES, INC.) 26.8月.1981(26.08.81) 特許請求の範囲、式(II) &JP 56-131582 A &FR 2476079 A &US 4301291 A &CA 1153378 A &AU 8167425 A	1

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	DAUPHINEE, G. A. et al., 1,2-Dihydroquinolines: preparation and isolation as intermediates in the synthesis of quinolines, Can. J. Chemical (1978), Vol. 56, No. 5, p. 632-4	1
X	ZALUKAEV, L. P. et al., Structure of 2-methyl-4-(N-acetanilino)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline, Zh. Strukt. Khim. (1975), Vol. 16, No. 2, p. 237-41	1
X	ZALUKAEV, L. P. et al., Bolman bands in tetrahydroquinolines, Zh. Obshch. Khim. (1974), Vol. 44, No. 10, p. 2305-6	1
X	FORRSET, T. P. et al., Mechanism and stereochemistry of the hydrolysis of 4-arylamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolines, Can. J. Chemical (1974), Vol. 52, No. 6, p. 884-7	1
X	Chemical Abstracts, (1963), Vol. 59, 9973b	1
A	WO 96/19458 A1 (LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 27.6月.1996(27.06.96) 全文、式 (I) &US 5696133 A &CA 2208347 A &EP 800519 A1 &AU 9645977 A	1-6

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.